

# THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Septembre 1974

par

Michèle SIROT-FAVROT

## Contribution à l'étude des effets métaboliques des Peptides Neuro-Hypophysaires

### JURY

MM. A. BAISET

Président

C. DARNAUD

P. MONTASTRUC

Y. DENARD

} Assesseurs

J. COTONAT

Suppléant



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



# THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Septembre 1974

par

Michèle SIROT-FAVROT

## Contribution à l'étude des effets métaboliques des Peptides Neuro-Hypophysaires

### JURY

MM. A. BAISET

Président

C. DARNAUD

P. MONTASTRUC

Y. DENARD

Assesseurs

J. COTONAT

Suppléant

# THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Septembre 1974

par

Michèle SIROT-FAVROT

## Contribution à l'étude des effets métaboliques de Neuro-Hypophysaires



JURY

|            |               |
|------------|---------------|
| Président  | M. A. BAISSET |
| Assesseurs | C. DARNAUD    |
|            | R. MONTASTRUC |
|            | Y. DENARD     |
| Suppléant  | J. COTONAT    |

# UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université  
1<sup>er</sup> Vice-Président  
2<sup>e</sup> Vice-Président

M. LARENG  
M. MATHIS  
M. MARTIN

## TABEAU DU PERSONNEL

### UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. BOLLINELLI  
Toulouse-Purpan  
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT  
Toulouse-Rangueil

#### HONORARIAT

|                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| Doyen honoraire      | M. CALVET           |
| Doyen honoraire      | M. BRUSTIER         |
| Doyen honoraire      | M. LAZORTES         |
| Professeur honoraire | M. VALLOIS          |
| Professeur honoraire | M. TAPIE            |
| Professeur honoraire | M. DELAS            |
| Professeur honoraire | M. RISER            |
| Professeur honoraire | M. BUGNARD          |
| Professeur honoraire | M. VINCENT          |
| Professeur honoraire | M. MOREL            |
| Professeur honoraire | M. BOUISSET         |
| Professeur honoraire | M. CALMETTES        |
| Professeur honoraire | M. THOMAS           |
| Professeur honoraire | M. LAGROT           |
| Professeur honoraire | M. DESFORGES-MERIEL |
| Professeur honoraire | M. FABRE P.         |
| Professeur honoraire | M. JAHIER           |
| Professeur honoraire | M. SENDRAIL         |
| Professeur honoraire | M. PONS             |
| Professeur honoraire | M. SOREL            |
| Professeur honoraire | M. PLANQUES         |
| Professeur honoraire | M. MARQUES          |

#### PROFESSEURS

|                                           |              |          |
|-------------------------------------------|--------------|----------|
| Clinique Médicale et Cardiologique        | M. DARDENNE  | Purpan   |
| Clinique Médicale Sud                     | M. GADRAT    | Purpan   |
| Clinique Chirurgicale                     | M. GEDEON    | Rangueil |
| Clinique Chirurgicale A et Gynécologie    | M. POULHES   | Rangueil |
| Clinique Chirurgicale B et du Cancer      | M. GRIMOUD   | Purpan   |
| Clinique Chirurgicale Infantile           | M. PASQUIE   | Purpan   |
| et Orthopédie                             |              |          |
| Clinique Chirurgicale Orthopédique        | M. FICAT     | Rangueil |
| et Traumatologie                          |              |          |
| Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire   | M. ENJALBERT | Rangueil |
| Cliniques des Maladies Cutanées           | M. BAZEIX    | Purpan   |
| et Syphilitiques                          |              |          |
| Clinique des Maladies des Voies urinaires | M. LHEZ      | Rangueil |
| Clinique des Maladies Infectieuses        | M. ARMENGAUD | Purpan   |
| Clinique Médicale Infantile A             | M. DALOUS    | Purpan   |

|                                                      |                |          |
|------------------------------------------------------|----------------|----------|
| Clinique Médicale Infantile B                        | M. REGNIER     | Purpan   |
| Clinique de Neuro-Chirurgie                          | M. LAZORTES G. | Rangueil |
| Clinique Neurologique et Psychiatrie                 | M. GERAUD      | Rangueil |
| Clinique Obstétricale                                | M. PONTONNIER  | Rangueil |
| Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale | M. CADENAT     | Rangueil |
| Clinique Ophtalmologique                             | M. DEODATI     | Rangueil |

|                                               |                 |          |
|-----------------------------------------------|-----------------|----------|
| Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale  | M. CLAUX        | Rangueil |
| Clinique de Pneumo-phthisiologie              | M. DELAUDE      | Purpan   |
| Clinique Rhumatologique                       | M. RUFFIE R.    | Purpan   |
| Accouchement et Obstétric Social              | M. MONROZIES    | Purpan   |
| Anatomie                                      | M. BASTIDE      | Purpan   |
| Anatomie Pathologique                         | M. FABRE J.     | Purpan   |
| Anatomie Appliquée                            | M. JUSKIEWENSKI | Rangueil |
| Anesthésie et Réanimation                     | M. LARENG L.    | Purpan   |
| Bactériologie et Virologie                    | Mme ENJALBERT   | Rangueil |
| Biophysique Médicale A                        | M. AUVERGNAT    | Purpan   |
| Biophysique Médicale B                        | M. BRU          | Rangueil |
| Cardiologie Clinique et Expérimentale         | M. CALAZEL      | Rangueil |
| Biochimie Médicale                            | M. VALDIGUIE P. | Purpan   |
| Electro-Radiologie                            | M. ROULLEAU     | Rangueil |
| Embryologie Générale                          | M. BROUSSY J.   | Purpan   |
| Hématologie                                   | M. BIERME       | Rangueil |
| Histologie                                    | M. BIMES        | Rangueil |
| Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie     | M. DENARD       | Purpan   |
| Hygiène et Médecine Sociale                   | M. MONNIER      | Purpan   |
| Immunologie                                   | M. DUCOS        | Purpan   |
| Médecine Légale et Médecine du Travail        | M. GREZES-RUEFF | Purpan   |
| Pathologie Chirurgicale                       | M. DAMBRIN      | Purpan   |
| Pathologie Générale et Médecine Expérimentale | M. BOULARD      | Purpan   |
| Pathologie Médicale                           | M. RIBAUT       | Purpan   |
| Physiologie                                   | M. BESSOU       | Purpan   |
| Physiologie Appliquée et Pharmacologie        | M. BAISSSET     | Rangueil |
| Sémiologie et Clinique Médicale               | M. LAPORTE J.   | Purpan   |
| Thérapeutique                                 | M. DARNAUD      | Rangueil |

#### PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

|                                 |                 |          |
|---------------------------------|-----------------|----------|
| Anatomie Pathologique           | M. BOUIS SOU    | Rangueil |
| Biochimie Médicale              | M. DOUSTE-BLAZY | Rangueil |
| Dermatologie-Vénérologie        | M. DUPRE        | Rangueil |
| Histologie et Embryologie       | M. GUILHEM      | Rangueil |
| Histologie et Embryologie       | M. PLANEL       | Purpan   |
| Neurologie et Neuro-Psychologie | M. RASCOL       | Purpan   |
| Physiologie et Pharmacologie    | M. MONTASTRUC   | Purpan   |
| Pneumo-Phthisiologie            | M. MIGUERES     | Rangueil |

|                   |               |          |
|-------------------|---------------|----------|
| Médecine Interne  | M. LE TALLEC  | Rangueil |
| Psychiatrie       | M. GAYRAL     | Purpan   |
| Ophthalmologie    | M. BEC        | Purpan   |
| Médecine Générale | M. ARLET      | Rangueil |
| Neuro-Chirurgie   | M. ESPAGNO J. | Purpan   |

#### PROFESSEURS SANS CHAIRE

|                                           |                     |          |
|-------------------------------------------|---------------------|----------|
| Anatomie Pathologique                     | M. FABRE Jean       | Purpan   |
| Bactériologie, Parasitologie, Virologie   | Mme LARENG M.B.     | Purpan   |
| Biochimie Médicale                        | M. VALDIGUIE Pierre | Rangueil |
| Biophysique                               | M. GUIRAUD R.       | Purpan   |
| Carcinologie                              | M. ESTRADE          | Purpan   |
| Chirurgie Générale                        | M. SARRAZIN         | Rangueil |
| Chirurgie Générale                        | M. ESCAT J.         | Rangueil |
| Chirurgie Générale                        | M. COSTAGLIOLA      | Purpan   |
| Chirurgie Infantile                       | M. GAUBERT          | Rangueil |
| Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire | M. ESCHAPASSE       | Purpan   |
| Médecine Générale et Thérapeutique        | M. BES              | Rangueil |
| Médecine Générale et Thérapeutique        | M. BOLLINELLI       | Purpan   |
| Médecine Générale Thérapeutique           | M. SUC              | Rangueil |
| Médecine Générale                         | M. RIBET            | Rangueil |
| Médecine Interne                          | M. FEDOU R.         | Purpan   |
| Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie      | M. UTHEZA           | Purpan   |
| Plastique                                 |                     |          |
| Parasitologie                             | M. LARROUY          | Purpan   |
| Physiologie                               | M. GERAL            | Rangueil |
| Physiologie                               | M. PAGES B.         | Purpan   |
| Radiologie                                | M. COMBES           | Purpan   |

#### MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                          |                |          |
|--------------------------|----------------|----------|
| Anatomie et Organogénèse | M. BECUE       | Rangueil |
| Anatomie Pathologique    | M. RUMEAU J.L. | Rangueil |
| Anesthésiologie          | M. VIRENQUE C. | Rangueil |
| Bactériologie-Virologie  | Mme DIDIER     | Rangueil |
| Biophysique              | M. REGIS       | Rangueil |
| Cancérologie             | M. CARTON M.   | Rangueil |
| Cardiologie              | M. BERNADET    | Rangueil |
| Cardiologie              | M. BOUNHOURE   | Rangueil |
| Chirurgie Générale       | M. GOUZI       | Rangueil |

|                                            |                    |          |
|--------------------------------------------|--------------------|----------|
| Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire  | M. PUEL            | Rangueil |
| Gynécologie et Obstétrique                 | M. PONTONNIER G.   | Rangueil |
| Hépatogastro-entérologie                   | M. PASCAL          | Purpan   |
| Histologie, Embryologie, Cytogénétique     | M. SOLEILHAVOUP    | Purpan   |
| Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang | M. COLOMBIES       | Purpan   |
| Médecine Interne                           | M. GALINIER        | Purpan   |
| Médecine du Travail                        | M. PUJOL M.        | Purpan   |
| Néphrologie                                | M. CONTE J.        | Purpan   |
| Neurochirurgie                             | M. LAZORTHES Y.    | Rangueil |
| Neurologie                                 | M. GUIRAUD-CHAUMEL | Purpan   |
| O.R.L.                                     | M. LACOMME         | Purpan   |
| Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie       | M. GAY             | Purpan   |
| Plastique et Reconstructive                |                    |          |
| Pédiatrie Génétique Médicale               | M. BARTHE Ph.      | Purpan   |
| Pédiatrie Génétique Médicale               | M. GHISOLFI        | Purpan   |
| Pédiatrie Génétique Médicale               | M. ROCHICCIOLI     | Rangueil |
| Pneumo-phthisiologie                       | M. ALBAREDE J.L.   | Purpan   |
| Pneumo-phthisiologie                       | M. JOVER           | Rangueil |
| Physiologie                                | M. BESOMBES        | Purpan   |
| Psychiatrie                                | M. MORON           | Rangueil |
| Radiologie                                 | M. MANELFE         | Rangueil |
| Radiologie                                 | M. PUTOIS          | Purpan   |
| Rhumatologie                               | M. FOURNIE A.      | Purpan   |
| Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie    | M. FABIE           | Rangueil |
| Stomatologie                               |                    |          |
| Thérapeutique, Réanimation Médicale        | M. SALVADOR        | Purpan   |
| Urologie                                   | M. PONTONNIER F.   | Purpan   |

#### AGREGES LIBRES

|                          |               |          |
|--------------------------|---------------|----------|
| Chirurgie Générale       | M. SOUQUET    | Purpan   |
| Pathologie Expérimentale | M. GLEIZES    | Purpan   |
| Obstétrique              | M. ESPAGNO G. | Rangueil |

#### ADMINISTRATION

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| Secrétaire Général de l'Université | M. PRINEAU |
|------------------------------------|------------|

Liste arrêtée le 8 Mai 1974

L'Université Paul Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats. (Délibération en date du 12 Mai 1991)

Je dédie cette thèse :

A MON PERE, A MA MERE

A MON MARI

A NOS ENFANTS

Véronique, Hugues, Philippe

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE ET BELLE FAMILLE

En gage d'amour et d'affection

A TOUS MES AMIS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Antoine BAISSET

Professeur de Physiologie Appliquée et Pharmacologie

Directeur Honoraire de l'Institut Régional  
d'Education Physique

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter  
la présidence de notre thèse après nous  
avoir accueillie dans son Laboratoire  
et confié ce sujet de travail.

Nous le prions d'accepter l'hommage de  
notre profond respect et de notre vive  
reconnaissance.



A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur Charles DARNAUD

Professeur de Thérapeutique

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu siéger dans notre  
Jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer,  
avec nos respectueux remerciements, toute  
notre reconnaissance pour son enseignement.

Monsieur le Professeur Paul MONTASTRUC

Professeur de Physiologie et de Pharmacologie

Docteur ès-Sciences

Notre Maître à la Faculté, il a mis à  
notre portée de façon synthétique  
l'étendue de ses connaissances. Tout au  
long de nos études nous avons toujours  
trouvé dans son accueil : sollicitude et  
humanisme.

Nous le prions de croire à notre profonde  
admiration et à notre grande reconnaissance.



Monsieur le Professeur Yvon DENARD

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique  
et Climatologie

Médecin des Hôpitaux

A qui nous témoignons notre gratitude pour nous avoir manifesté une extrême bienveillance dans son service. Nous avons apprécié son enseignement dispensé avec clarté, esprit critique et souvent avec humour. Qu'il trouve ici nos remerciements pour nous avoir permis et facilité la réalisation de ce travail.

Monsieur le Docteur Jean COTONAT

Docteur ès-Sciences

Docteur en Pharmacie

Chef de Travaux de Physiologie Appliquée et Pharmacologie

Assistant des Hôpitaux

Qui nous a toujours témoigné son amitié durant nos études et nous a accordé dans notre travail : conseils judicieux, aide active.

Nous le remercions vivement.



NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

et particulièrement à Messieurs les Professeurs

Jean POULHES

Jacques MONNIER

Maxime ARMENGAUD

Antoine DALOUS

Guy ESPAGNO

Nous tenons à remercier

Monsieur Lac DANG-TRAN

Docteur ès-Sciences

Attaché de Recherches

au Centre National de la Recherche Scientifique

Il a toujours fait preuve à notre égard de  
gentillesse et disponibilité, ses recherches  
ont servi de base à notre thèse.

Qu'il soit assuré de notre amicale  
reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jean DARNAUD

Chef de Clinique

Assistant des Hôpitaux

Nous avons à coeur de rendre hommage à sa  
compétence et lui dire toute notre  
gratitude pour son aide aimable et patiente.



Au Personnel du Laboratoire de Physiologie Appliquée  
et Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse  
et tout particulièrement à

Madame P. FAGOT-REVURAT

et

Monsieur P. RAOUL

Nous vous remercions pour votre  
dévouement et amabilité à notre égard.

A Mademoiselle A. M. MAILLOT

Surveillante

Aux Infirmières du Service de Diabétologie  
et Maladies de la Nutrition  
de l'Hôtel-Dieu à Toulouse

Vous nous avez aidé dans notre travail.  
Veuillez trouver ici l'expression de  
notre profonde gratitude.



# P L A N

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE

### CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA VASOPRESSINE

- A) Découverte de la vasopressine
- B) Etude chimique et physio-pharmacologique de la vasopressine
- C) Etude chimique et physio-pharmacologique de la 1-déamino-8-D-arginine vasopressine

### CHAPITRE II

- A) Aperçu historique
- B) Exposé des travaux antérieurs
  - I - Action des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme glucidique
  - II - Action des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme glucidique

## DEUXIEME PARTIE

### CHAPITRE I

Expérimentation animale de la 1-déamino-8-D-arginine vasopressine

### CHAPITRE II

Essai clinique

- A) Technique
- B) Résultats
  - Tolérance
  - Analyse
  - Interprétation

## CONCLUSION



## I N T R O D U C T I O N

=====

Nous rapporterons dans ce travail les effets de peptides neuro-hypophysaire et synthétique sur le métabolisme glucidique et lipidique.

Après un aperçu portant sur les caractères chimiques et physio-pharmacologiques de ces peptides nous rappellerons tout d'abord les nombreux travaux antérieurs tant étrangers que français de certains effets métaboliques de la vasopressine, puis nous analyserons :

1) les résultats des effets de l'administration de 1-déamino-8-D-arginine vasopressine en perfusion intra-veineuse chez le Chien,

2) les résultats d'essais cliniques chez des malades diabétiques de perfusion de lysine-8-vasopressine et de 1-déamino-8-D-arginine vasopressine.

Ce travail a été guidé par l'équipe de Recherche du Laboratoire de Physiologie Appliquée et Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse à qui revient le mérite d'avoir montré que les résultats parfois de sens opposé étaient le fait de différences d'espèces animale, de dose, de voie d'administration, de durée d'observation, d'expérimentation.....

Nos essais cliniques ont été effectués dans le service de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu.



# P R E M I E R E   P A R T I E

=====

## CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA VASOPRESSINE

Les extraits post-hypophysaires possèdent deux activités hormonales principales :

- une activité ocytocique,
- une activité antidiurétique ou vasopressive.

C'est cette deuxième hormone qui fera l'objet de notre étude.

Nous rappellerons brièvement sa découverte, ses caractères chimiques et physiques et les principales données physiopharmacologiques la concernant, avant de nous attacher à son action sur la glycémie et sur le taux des acides gras libres dans le plasma.

### A - DECOUVERTE DE LA VASOPRESSINE

La découverte de la vasopressine remonte à 1942 (141) : VAN DYKE et ses collaborateurs ont isolé de la neuro-hypophyse de boeuf une protéine pure d'un poids moléculaire d'environ 30.000, exerçant des effets oligurique, ocytocique et vasopresseur dans les mêmes proportions que les extraits bruts de glande.

DU VIGNEAUD et son école (68-69-70) ont extrait en 1953 deux polypeptides responsables de l'activité biologique des extraits bruts de la vasopressine et de l'ocytocine. Ils ont



également obtenu par synthèse ces deux octapeptides. Depuis d'autres études ont permis de mieux connaître la structure de ces peptides neuro-hypophysaires ; des essais pour établir des relations structure-activité ont été faits.

## B - ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIO-PHARMACOLOGIQUE

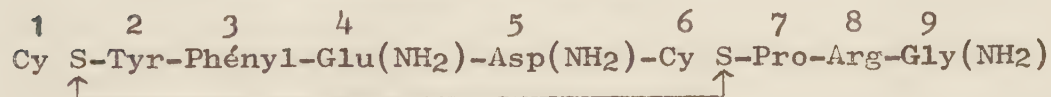
### DE LA VASOPRESSINE

#### 1°) Formules chimiques

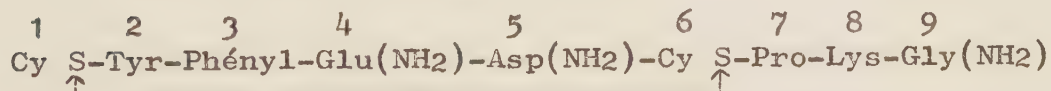
L'arginine-8-vasopressine se rencontre chez tous les mammifères, dont l'Homme, à l'exception du porc et de l'hippopotame chez lesquels une molécule de lysine remplace l'arginine (lysine-8-vasopressine). La post-hypophyse de boeuf est la principale source de préparation, elle fournit des peptides identiques à ceux de l'Homme. Cet octapeptide possède une portion pentapeptidique cyclique et une chaîne latérale tripeptidique.

Séquence des amino-acides selon les différentes formes de vasopressine :

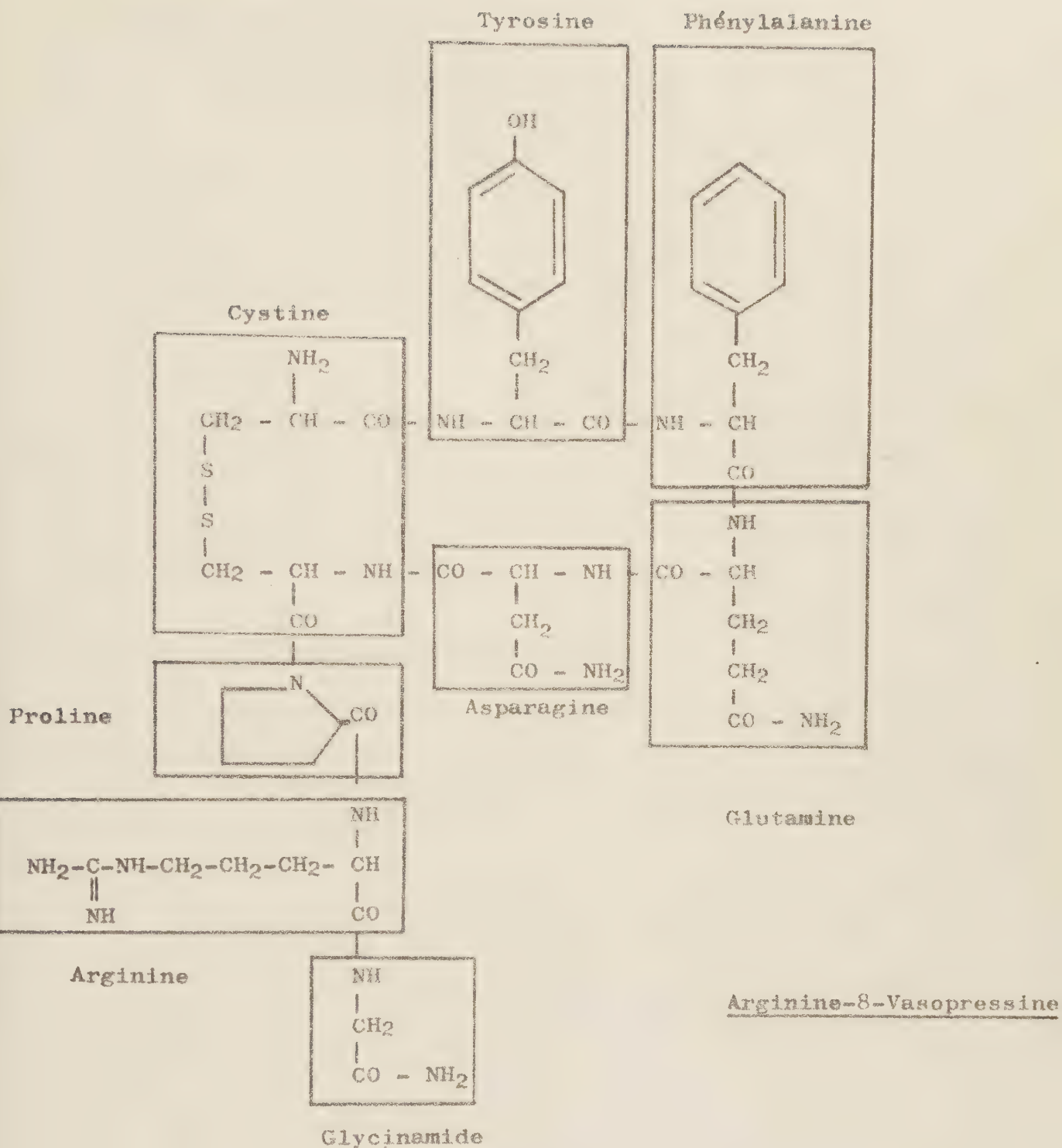
#### a) L'arginine-8-vasopressine



#### b) La lysine-8-vasopressine







Structure chimique de l'hormone antidiurétique humaine

(formule développée)



## 2°) Poids moléculaire

P. M. de l'arginine-vasopressine : 1084

P. M. de la lysine-vasopressine : 1056

## 3°) Inactivation

La rupture du pont disulfure ou le départ du groupe glycinamide terminal inactive ces substances.

## 4°) Sécrétion

L'hormone antidiurétique est sécrétée sous l'influence de divers facteurs (osmotiques, volumétriques, thermiques, végétatifs et pharmacologiques) au niveau des noyaux hypothalamiques, puis elle est transportée et stockée dans le lobe postérieur de l'hypophyse.

## 5°) Actions physiologiques principales

a) L'action rénale : est l'activité essentielle de la vasopressine ; elle consiste en la réabsorption tubulaire distale mais modulée de l'eau, clearance de l'eau libre négative, émission d'urine hypertonique, accroissement de l'excrétion des électrolytes.

b) Les actions extra-rénales : s'observent en général pour des doses supérieures aux doses antidiurétiques.

La vasopressine est un agent d'hydratation cellulaire et de conservation de l'eau. Elle limite les pertes d'eau au niveau de tous les émonctoires.

L'action cardio-vasculaire :

Il faut, pour avoir cet effet chez le sujet sain, des doses 700 fois supérieures aux doses nécessaires pour provoquer une antidiurèse maximale.



Elle entraîne la contraction du muscle lisse à tous les niveaux circulatoires ; artériel, veineux et capillaire. Cette vaso-constriction s'exerce directement sur les éléments contractiles, il n'est, ni bloqué par les agents adrénolytiques, ni prévenu par énervation vasculaire. Les vaisseaux coronariens subissent aussi cette action constrictrice. Ainsi chez l'insuffisant coronarien les extraits post-hypophysaires peuvent provoquer des crises d'angor avec traduction électrocardiographique.

L'action sur la musculature lisse intestinale : se traduit par une augmentation de la motricité de tout le tube digestif mais principalement au niveau du colon.

A ces effets principaux s'ajoutent ceux concernant les mouvements de l'eau et des sels au niveau des membranes ainsi que les divers métabolismes organiques.

#### 6°) Absorption, destinée et excrétion

La vasopressine en solution aqueuse peut être donnée par voie intra-veineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée. L'inactivation rapide est assurée par un système arginasique présent dans le sérum et dans le foie. Les effets sont brefs après administration intra-veineuse à moins que l'hormone ne soit perfusée lentement. Après injection sous-cutanée ou intra-musculaire l'action se poursuit seulement durant quelques heures. Il existe des formes retard actives 24 à 48 heures après injection sous-cutanée ou intra-musculaire. L'hormone peut aussi s'administrer par voie nasale sous la forme de poudre ou solution.



## 7°) Présentation et dosage

L'hormone antidiurétique existe sous deux formes :

a) la première est un extrait de post-hypophyse dans lequel on n'a pas séparé les principes ocytotique et antidiurétique,

b) la deuxième est la vasopressine injectable ou pitressine, dépourvue d'hormone ocytotique. L'activité de cette solution est évaluée en unités pressives ou antidiurétique :  
1 Unité internationale =  $10^3$  mU =  $10^6$  uU.

L'unité internationale antidiurétique vasopressive est l'activité antidiurétique vasopressive spécifique correspondant à celle de 0,5 mg de la poudre standard I. N. (Voetglin).

## 8°) Utilisation thérapeutique, incidents, contre-indications

- Action antidiurétique : diabète insipide
- Action pressive : hémorragies rebelles
- Action intestino-motrice : atonie intestinale.

Les fortes doses de vasopressine peuvent provoquer une pâleur de la face, un accroissement de la motricité intestinale.

Les malades coronariens ne doivent jamais recevoir de vasopressine, tout au plus de petites doses pour le traitement du diabète insipide.

## 9°) Activité biologique des peptides neuro-hypophysaires



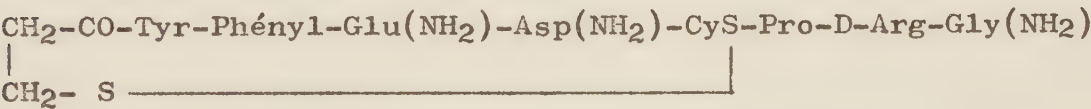
|               | ACTIVITE                                      |          | ACTIVITE                                  |                                         |                                   |
|---------------|-----------------------------------------------|----------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|
|               | par comparaison à celle<br>de l'arginine V.P. |          | par comparaison à celle<br>de l'ocytocine |                                         |                                   |
|               | Antidiurétique                                | Pressive | Excrétion<br>du lait<br><br>Lapin         | Ocytocique<br>utérus<br>rat<br>in vitro | Vaso<br>dépres-<br>sive<br>Poulet |
| Arginine-8-VP | 100                                           | 100      | 10                                        | 15                                      | 15                                |
| Ocytocine     | 1                                             | 1        | 100                                       | 100                                     | 100                               |
| Lysine-8-VP   | 60                                            | 60       | 10                                        | 1                                       | 10                                |

C - ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA

1-DEAMINO-8-D-ARGININE-VASOPRESSINE

1°) Formule chimique

Séquence des amino-acides :



Il y a donc une désamination de l'hémicystéine et remplacement de la forme L-arginine par la forme D-arginine.

2°) Poids moléculaire : 1069



### 3°) Action pharmacologique

#### a) Action rénale

ANDERSSON et B. ARNER (1972)(1) ont étudié les effets de différents analogues structuraux sur le diabète insipide de l'Homme. De tous les dérivés de la vasopressine, la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine est le plus actif, soit environ 15 fois supérieur à l'action antidiurétique de la lysine-8-vasopressine.

Cet effet antidiurétique est à la fois plus intense et plus prolongé, ainsi un microgramme par voie intra-veineuse de lysine vasopressine donne un effet antidiurétique de 3 heures, tandis que la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine à la même dose exerce un effet antidiurétique d'une dizaine d'heures à la dose de 2 microgrammes, l'effet antidiurétique se poursuit au-delà de la 14ème heure ; dans tous les cas cet effet antidiurétique est associé à une augmentation considérable de l'osmolarité urinaire.

Par instillation nasale, les doses de 7 à 15 microgrammes donnent un effet antidiurétique et hyperosmolaire de 12 à 24 heures.

#### b) Actions extra-rénales

##### 1 - action vasculaire

D'après ZAORAL, KOLC et SORM, 1966 (145), l'action vasopressive de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine est très diminuée comparativement à la lysine-8-vasopressine, de ce fait le rapport action diurétique qui pour l'arginine vasopressine et la lysine vasopressine est voisin de 1, passe à 2500-4500 suivant les cas. On peut ainsi estimer que l'action vasopressive est négligeable par rapport à l'action antidiurétique.



## 2 - actions métaboliques

A notre connaissance, seules les recherches de l'action sur la sécrétion de l'ACTH et de l'éventuel effet cortisone-like ont été effectuées. Des travaux de ANDERSSON, ARNER, HEDNER et MULDER, 1972 (2), il apparait que la lysine-vasopressine aux doses de 1 à 16 microgrammes augmente la cortisolémie, par contre, aux doses de 4 à 16 microgrammes (donnant un très puissant effet antidiurétique) la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine ne provoque pas d'augmentation de la cortisolémie.

Nous n'avons pas trouvé en parcourant la bibliographie de travaux faisant état de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine sur le métabolisme glucidique et lipidique.



## CHAPITRE II

### A - APERÇU HISTORIQUE

En 1908, BORCHARDT (40) signala le premier que l'injection d'un extrait post-hypophysaire produisait chez le Lapin hyperglycémie et glycosurie. Depuis lors, de multiples études ont montré l'effet significatif des hormones neuro-hypophysaires dans la régulation des métabolismes glucidique et protidique.

Pour de nombreux auteurs (56-73-67-3-89-127-137-138-41-37-81-132-94), des extraits de post-hypophyse totaux ou partiellement purifiés provoquent une hyperglycémie persistante dans diverses espèces et notamment chez l'Homme et inhibent l'action hypoglycémiant de l'insuline.

A l'opposé, d'autres chercheurs (140-132-130) ont constaté que l'extrait post-hypophysaire déclenche une hypoglycémie et s'oppose à l'action hyperglycémiant de l'adrénaline.

De même, certains investigateurs ont observés sous l'effet des extraits de post-hypophyse une réduction du taux sanguin des graisses neutres et des acides gras (118-96) avec dépôt de lipides dans le foie (48) tandis que d'autres n'ont pas observé d'effet (140).

L'analyse critique de ces données révèle des inconnues relatives à la teneur en ocytocine et en vasopressine des principes utilisés ; elle montre aussi des différences d'espèce animale, de dose, de voie d'administration, de durée d'observation, d'expérimentation avec ou sans anesthésie... La récente utilisation de vasopressine pure naturelle ou synthétique a permis d'éclaircir divers points et notamment l'influence de ces peptides sur les métabolismes glucidique et lipidique.



## B - EXPOSE DES TRAVAUX ANTERIEURS

### I - Action des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme glucidique

La confrontation des différents résultats parfois de sens opposé, obtenus avec les différentes préparations a conduit BAISSET et collaborateurs (5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-14-15-16-17-18-19-20-21-59) à envisager successivement l'effet hyperglycémiant de la vasopressine puis son effet hypoglycémiant.

#### 1°) Effet hyperglycémiant de la vasopressine

L'injection intra-veineuse, sous-cutanée ou intramusculaire d'une dose unique d'arginine-vasopressine ou de lysine-vasopressine entraîne une hyperglycémie rapide et transitoire chez le Chien mâle ou femelle anesthésié ou éveillé (BERGEN et coll., 1960 (32) ; MIRSKY, 1962 (103-104) ; HEIDENREICH et coll., 1962-1963 (84-85) ; MIRSKY (105-106) ; BAISSET et coll., 1965 (10-11-22) ; BALASSE et coll., 1965 (25-26)), chez le Chat (HEIDENREICH et coll., 1962-1963 (84-85)), chez le Lapin (CASH et KAPLAU, 1964 (44)), chez le Rat (HEIDENREICH et coll., 1962-1963 (84-85)), chez le Cobaye et la Grenouille (HEIDENREICH et coll., 1962 (84)).

L'ampleur de la réponse hyperglycémiante est en relation directe avec la dose utilisée et avec la vitesse de résorption ou d'injection.

Ainsi une hyperglycémie significative se développe chez le Chien après injection intra-veineuse rapide d'arginine ou de lysine-vasopressine à la dose de 0,01 à 1 unité par kilo mais aucune modification n'apparaît lorsque la même quantité de principe neuro-hypophysaire est administrée en injection



intra-veineuse continue durant une heure (MIRSKY, 1962 (103-104); HEIDENREICH et coll., 1962 (84-85) ; MIRSKY, 1963 (105-106)). De plus, alors que l'injection rapide d'une dose unique de pitressine chez l'Homme provoque une hyperglycémie (SCHAUMANN, 1937 (126) ; VAN DYKE, 1939 (140) ; HARRIS, 1948 (83) ; STEHLE, 1950 (131) ; SHULL et MAYER, 1956 (129), l'administration intra-veineuse continue de pitressine à la dose de 0,01 U/kg/h ne provoque pas chez l'Homme de modification significative de la glycémie (GOLDMAN, 1964 (75)).

Les réponses diffèrent selon les espèces.

Il existe peu de résultats concernant l'influence hyperglycémiant relative des divers analogues de la vasopressine.

Le mécanisme de l'action hyperglycémiant de la vasopressine demeure encore imprécis. De nombreux résultats indiquent que les extraits bruts et la vasopressine stimulent la glycogénolyse hépatique (VAN DYKE, 1936-1939 (140) ; HARRIS, 1948 (83); STEHLE, 1950 (131)).

Certains des effets hyperglycémiants observés chez l'animal entier relèvent peut-être d'une stimulation hypophyso-surrénalienne par la vasopressine car toute circonstance critique entraîne à la fois la sécrétion d'hormone antidiurétique et celle d'adrénocorticotrophine (ACTH), la sécrétion neurohypophysaire précédant l'activation anté-hypophysaire (MIRSKY, STERN et PAULISCH, 1954 (100) ; DE WIED, 1961 (62)). De plus de très nombreux protocoles pharmacologiques démontrant que la vasopressine produit des effets identiques à ceux de l'hormone corticotrope : éosinopénie, déplétion cortico-surrénalienne à condition que l'hypophyse soit en place (STUTINSKY et coll., 1952-1958 (133-134-135-136) ; CHAUVET et ACHER, 1959 (45) ;



GUILLEMIN, 1957 (80)). Il était légitime de penser que la neuro-hypophyse pouvait agir sur la sécrétion de cortico-stimuline par l'intermédiaire de l'hormone antidiurétique.

De nombreux travaux appuient cette hypothèse (MacDONALD, WEISE et PATRICK, 1956 (64) ; BERNARD-WEIL, DECOURT et BLANPIN, 1956 (33) ; KWAAN et BARTELSTONE, 1959 (93) ; GUILLEMIN et HEARN, 1955 (79) ; HILTON et coll., 1959 (86-87) ; MIALHE-VOLOSS et coll., 1962(97)).

La signification physiologique de ces effets de la vasopressine est toujours discutée (CALIGARIS et coll., 1963 (42) ; DOEPFNER, 1968 (65)). Mais l'intervention du couple hypophyso-surrénalien dans l'hyperglycémie provoquée par la vasopressine est démontrée chez le Chien par le fait que la vasopressine en injection unique hyperglycémiant chez l'animal normal devient hypoglycémiant après ablation de l'hypophyse ou des surrénales (BAISSET et coll., 1963-1965 (6-7-8-9-10-11-12)). Mais chez le Chat et chez le Rat, la surrénalectomie ne semble pas modifier la réponse hyperglycémiant à la vasopressine (HEIDENREICH et coll., 1963 (85)).

L'actinomycine D bloque l'hyperglycémie résultant de ces réactions endocriniennes soit en inhibant la sécrétion ou l'action de la corticotrophine (FARESE, 1966 (72) ; MIALHE et coll., 1962 (97)), soit en supprimant l'effet périphérique de la cortisone (WEBER, SINGHAL STAMM et SRIVASTAVA, 1965 (144)).

En résumé : la vasopressine, l'ocytocine et certains de leurs dérivés élèvent la glycémie chez différentes espèces animales. Le mécanisme exact de cette action demeure inconnu. Chez le Chien, toutefois, l'hyperglycémie fait place à l'hypoglycémie lorsqu'on administre la vasopressine à l'animal sans hypophyse ou sans surrénales.



## 2°) Effet hypoglycémiant de la vasopressine

### a) - Injection unique intra-musculaire

Les extraits totaux de post-hypophyse élèvent la glycémie de l'animal entier ; cet effet a été rapporté à une augmentation de la glycogénolyse hépatique. In vitro par contre la vasopressine exerce sur l'utilisation tissulaire du glucose (PITTMAN, 1961 (115) ) et sur la pénétration de l'eau dans les mitochondries (LEHNINGER et NEUBERT, 1961 (95)), des effets de même sens que l'insuline. Pour expliquer cette opposition entre les actions in vitro et in toto de la vasopressine nous avons analysé l'effet de l'hormone neuro-hypophysaire sur l'équilibre glycémique du Chien normal ou privé de divers systèmes endocriniens.

Il résulte de ces différents travaux (BAÏSSET et coll., 1960-1966 (4-5-6-7-8-9-10-11-12-13)) que la vasopressine en injection unique élève la glycémie de l'animal normal, dépancréaté ou privé de son innervation splanchnique. Par contre, elle se montre hypoglycémiante chez le Chien surrénalectomisé, hypophysectomisé ou à la fois privé d'hypophyse et de pancréas (Chien de Houssay). Les résultats sont identiques avec la lysine et l'arginine-vasopressine.

Dans diverses conditions expérimentales, privant l'animal d'un des éléments du système hyperglycémiant anté-hypophyse-cortex-surrénal, l'hormone neuro-hypophysaire agit sur le glucose sanguin dans le même sens que l'insuline.

Ces observations in vivo s'accordent avec les effets de l'hormone in vitro. L'effet hyperglycémiant de la vasopressine chez l'animal intact paraît donc relever d'une libération de corticotrophine et d'une sécrétion consécutive de glucocorticoïdes; la vasopressine exogène se comporterait comme un



facteur de libération de corticotrophine au même titre que divers peptides simples. L'action hypoglycémiant traduit, par contre, l'effet périphérique de la molécule de vasopressine qui se manifeste librement en l'absence du relais hypophysaire ; l'action périphérique de la vasopressine rend compte de la potentialisation de l'action de l'insuline.

Cette hypoglycémie est bloquée par l'actinomycine D. Cette inhibition permet de penser que l'action de l'hormone implique la mise en jeu de l'acide ribonucléique messager (CRABBE, 1961-1964 (49-50-51-52-53-54-55) ; PORTER, BOGOROCH et EDELMAN, 1964 (117)).

L'actinomycine D, par contre, ne modifie pas l'action de la vasopressine sur le transport de l'eau (EDELMAN, BOGOROCH et PORTER, 1964 (117)) ; cet effet de l'hormone serait donc indépendant de l'ARN alors que l'effet hypoglycémiant dépendrait par contre de l'ARN. Ces interactions entre hormones et gènes ont fait l'objet d'une récente revue de DAVIDSON (1965 (60)).

#### b) - Perfusion intra-veineuse lente

Perfusion intra-veineuse lente de vasopressine, à dose faible pour éviter la mise en jeu du système hypophyso-surrénalien mais suffisante pour permettre l'effet périphérique de type insulinique.

#### Résultats

- Chez le Chien normal, la perfusion intra-veineuse de 0,3 unités de vasopressine (lysine ou arginine) par kilo en une heure fait passer la glycémie de 1 g à 0,80 g par litre.



- Chez le Chien sans surrénales, la même perfusion abaisse la glycémie de 0,9 à 0,40g par litre.

- Chez le Chien hypophysectomisé, l'administration intra-veineuse de 0,2 unités par kilo provoque en une heure une chute de la glycémie de 0,75 à 0,35g par litre.

- Chez l'animal dépancraté, à jeun, la même perfusion fait passer la glycémie de 2,50 à 1,20 g par litre.

- Chez ce même animal sans pancréas avec une glycémie de 6 g par litre, à jeun, la perfusion de 0,1 unité de vasopressine par kilo et par heure durant 5 heures ramène la glycémie à 2,20g et la poursuite de cette même perfusion limite considérablement l'aire d'hyperglycémie post-prandiale et ramène la glycémie à sa valeur initiale.

- Chez le Chien de Houssay (sans pancréas et sans hypophyse) une perfusion de vasopressine durant quatre heures à raison de 0,50 unités par heure déclenche une chute rapide de la glycémie qui évolue de 5 à 1,20 g par litre. Sur cette préparation la perfusion de vasopressine réduit l'hyperglycémie post-prandiale.

Enfin la perfusion de 0,1 unité de vasopressine par kilo et par heure renforce l'effet hypoglycémiant de 1 unité d'insuline ordinaire administrée par voie sous-cutanée que le Chien soit normal, hypophysectomisé ou surrénalectomisé.

En résumé, l'arginine ou lysine vasopressine administrée par voie intra-veineuse lente est nettement hypoglycémiant chez le Chien, quel que soit son équipement endocrinien, et notamment chez le Chien dépancraté.

En outre, la perfusion intra-veineuse lente de vasopressine détermine chez le Lapin et le Chat éveillés une hypoglycémie de l'ordre de 20 à 30 %. L'administration conjointe d'insuline par voie sous-cutanée et de vasopressine en perfusion intra-veineuse lente montre que la vasopressine renforce l'hypoglycémie insulinique.



D'autre part, la perfusion préalable de vasopressine abaisse l'hyperglycémie provoquée chez le Chien par le glucagon, l'aire d'hyperglycémie est ainsi nettement réduite....

Cet antagonisme (entre glucagon et vasopressine) se vérifie chez le Chien normal, surrénalectomisé ou hypophysectomisé (BAISSET et coll., 1968 (19-20)).

Enfin la perfusion de lysine-vasopressine réduit toujours chez le Chien l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline.

En conclusion : la lysine et l'arginine-vasopressine peuvent être hypoglycémiantes chez diverses espèces animales (Chien, Chat, Lapin) - soit à faible dose injectée par voie intra-veineuse à l'animal intact pancréatectomisé ou privé d'hypophyse ou de surrénales.

- soit à forte dose injectée par voie intra-musculaire à l'animal privé d'hypophyse ou de surrénales ou "chez le Chien de Houssay".

Le mécanisme de cette action hypoglycémiante demeure encore conjectural, on peut affirmer que cette action insulino-mimétique ne relève pas d'une libération d'insuline. En effet, la vasopressine est encore active après exérèse du pancréas (BAISSET et coll., 1966 (13-14-15)) ; pour BALASSE et coll., 1966 (27) elle ne provoquerait aucune augmentation de l'activité insulinique sérique mesurée à l'aide de la méthode manométrique de RALL et coll., 1962 (119) sur du tissu adipeux épiddidynaire de rat. Par contre, pour KANETO et coll., 1967 (91) l'arginine vasopressine déclencherait une élévation du taux sanguin de l'insuline immuno-réactive.

BALASSE et coll., 1966 (27) ont constaté sous l'influence de la vasopressine (1 U/kg/h) par voie intra-veineuse un accroissement de l'assimilation glucidique apprécié par la vitesse de disparition d'une surcharge glucosée introduite par voie intra-veineuse rapide. Et la vasopressine inhiberait la



dégradation de l'insuline par des extraits de foie (MIRSKY et PERISUTTI, 1957 (101)) ainsi que par le tissu rénal (CAMU et CONARD, 1966 (43)), ce qui permet d'envisager un renforcement de l'activité de l'insuline circulante par la vasopressine.

L'effet hypoglycémiant de la vasopressine s'accorde avec l'action propre de ce peptide, telle qu'elle a été observée in vitro par de nombreux auteurs. PITTMAN et coll., 1961 (115) ont constaté que la vasopressine - comme l'insuline - favorisait l'oxydation du glucose au sein du tissu adipeux (mesurée par la production de  $^{14}\text{CO}_2$  aux dépens du D-glucose-1 ou 6- $^{14}\text{C}$ ) et qu'elle accroissait la fixation du glucose par ce tissu au détriment du milieu d'incubation. De leur côté, MIRSKY et coll., 1962 (104) ont trouvé que la vasopressine augmente in vitro, au sein du tissu adipeux, la fixation du glucose, l'oxydation du glucose, la lipogénèse à partir du glucose et de l'acétate, et de la synthèse protidique.

Pour ces derniers auteurs, et pour CLAUSER et coll., 1965 (46), il existe une analogie entre le pont disulfure de la chaîne A de la molécule d'insuline et le pont de la molécule de vasopressine : l'un et l'autre sont hexapeptidiques. D'autre part, le blocage par un inhibiteur des groupes  $-\text{SH}$  (la N-éthyl-maléinide, NEMI) des divers effets de l'insuline et de la vasopressine observés in vitro a permis dans les deux cas de formuler l'hypothèse d'une réaction disulfure-sulfhydrile entre les peptides et quelque récepteur cellulaire...

Ces mécanismes n'excluraient pas la mise en jeu des corrélations nucléo-plasmiques et l'intervention de l'acide ribonucléique messager puisque l'actinomycine D bloque l'action insulino-mimétique de la vasopressine (BAISSET et coll., 1966 (13-14-15)).



BERNARD-WEIL et coll, 1968 ( 34) ont d'ailleurs constaté que la lysine-vasopressine accroît le taux cellulaire des acides ribonucléiques au sein de tumeurs cérébrales bénignes en survie.

In vivo et in vitro, divers protocoles expérimentaux permettent de conclure à l'action hypoglycémiant insulino-minétique de la vasopressine. On peut se demander si la vasopressine est un facteur d'hypoglycémie dans les conditions physiologiques. L'expérimentation animale fournit des arguments favorables à une telle interprétation. En effet l'inactivation de la vasopressine dans l'organisme est si rapide (GINSBURG, 1968 (74)) que l'hypoglycémie vasopressinique traduit seulement l'effet d'une petite fraction de la dose administrée. D'autre part, nous avons constaté qu'une dose de 200 mU (quantité d'ordre physiologique) est franchement hypoglycémiant chez le Chien de Houssay et que cette dernière préparation peut-être maintenue en normoglycémie par la seule vasopressine à cette dose.

La similitude d'action de la vasopressine et de l'insuline dans les transferts membranaires d'eau et de sels, et la participation de l'hormone antidiurétique au mécanisme de l'antidiurèse insulinique (MURDAUGH et coll., 1959 (111)) permet d'entrevoir des corrélations assez étroites entre les mécanismes d'action de ces deux hormones. Connaissant le rôle hypométabolisant et conservateur d'eau de la vasopressine, le pouvoir anabolisant et restaurateur d'énergie de l'insuline, il nous paraît légitime d'établir un nouveau rapprochement entre les deux sécrétions.



## II - Action des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme lipidique

Le tissu adipeux est le siège de modifications sous l'effet des hormones. Ainsi l'insuline favorise la lipogénèse en même temps qu'elle réduit la mobilisation des graisses à ses propres dépens (antilipolyse) ; sous cette double influence insulinique, le taux sanguin des acides gras diminue. Inversement la plupart des autres hormones... et le système nerveux ortho-sympathique augmentent la mobilisation des graisses de réserve (effet lipolytique), n'accroissent pas la formation des dépôts adipeux, et en définitive augmentent le taux plasmatique des acides gras libres (RENOLD et coll., 1965 (120-121)).

L'existence de ce double système neuro-endocrinien a conduit beaucoup d'auteurs à rechercher l'influence des peptides neuro-hypophysaires sur les différents postes du métabolisme lipidique et au premier chef sur le taux sanguin des acides gras libres .

L'injection intra-veineuse rapide de vasopressine provoque une réduction de la concentration plasmatique des acides gras libres chez le Chien (MIRSKY, 1962 (103-105-106) ; HEIDENREICH et coll, 1963 (85) ; BALASSE et coll., 1966 (27) ; BALASSE et RASIO, 1965 (25-26)) et chez le Rat anesthésié (ITOH et coll., 1966 (90)). La même réponse survient chez le Chien rendu diabétique par l'alloxane (MIRSKY, 1963 (105-106)), et chez le Chien pancréatectomisé, surrénalectomisé ou hypophysectomisé (DANG-TRAN et DOUSTE-BLAZY, 1966 (57)) ; la lipémie diminue sans qu'on observe simultanément de modification de la cholestérolémie.



Ces derniers auteurs ont opéré chez le Chien d'un poids compris entre 10 kg et 25 kg, à jeun, normal, hypophysectomisé, surrénalectomisé (maintenu par de l'acétate de cortisone à la dose de 25 mg par mois) ou dépancréaté (équilibré par de l'insuline retard). La glycémie a été évaluée par la méthode de Somogyi ; les lipides totaux par la méthode de Bloor, les phospho-lipides selon la technique de Fiske-Subbarow modifiée par Delsal ; le cholestérol par la méthode de Pappaport et Eichorn. Les variations de la concentration du glucose et des lipides plasmatiques du sang veineux jugulaire ont été suivies toutes les heures pendant six heures après l'administration intra-musculaire de lysine-vasopressine.

Chez le Chien normal, l'administration de 10 U de vasopressine provoque une chute du taux plasmatique des lipides totaux de l'ordre de 30%, qui dure en moyenne 4 heures et une diminution de la concentration plasmatique des phospho-lipides de l'ordre de 20 à 25%. Chez le Chien hypophysectomisé, surrénalectomisé ou dépancréaté, l'injection de 5 U de vasopressine entraîne une baisse du taux plasmatique des lipides totaux de même ordre que chez le Chien normal, et une chute modérée des phospho-lipides.

Chez tous les chiens soumis à l'expérience, le taux plasmatique du cholestérol reste inchangé après l'administration de vasopressine.

Ces résultats rejoignent les constatations déjà faites par d'autres auteurs sur les acides gras libres (MIRSKY, 1968 (108)).

Il existe un net parallélisme d'action de la vasopressine sur la glycémie et sur la lipémie : l'effet maximum apparaît au même moment, la durée des modifications est du même ordre. On peut penser que la vasopressine et l'insuline agissent de façon



analogue sur la glycémie et sur la lipémie en facilitant le transfert membranaire du glucose et des lipides. Une réduction de la lipolyse peut-être aussi invoquée car in vitro la vasopressine diminue la consommation d'oxygène par la graisse brune du Rat (ITOH, 1966 (90)).

De façon générale toute une variété d'analogues de la vasopressine provoquent une réduction de la concentration plasmatique du taux des acides gras libres, sauf pour l'acétyl-lysine<sup>8</sup>-vasopressine qui n'entraîne aucune modification notable de ce taux (MIRSKY, 1963-1965 (105-106-107)).

En définitive, la vasopressine mime chez le Chien les effets de l'insuline sur le taux des acides gras plasmatiques.

Cette action des peptides neuro-hypophysaires n'est pas due au renforcement de l'influence de l'insuline puisque la baisse du taux des acides gras provoquée par la vasopressine s'opère également chez l'animal diabétique.

Elle peut être due à une réduction du taux des acides gras plasmatiques par action directe sur le tissu graisseux (diminution de la lipolyse ou augmentation de la lipogénèse). L'insuline agit effectivement des deux façons. Les peptides neuro-hypophysaires agissent in vitro de manière identique. Cette identité d'action avec l'insuline est établie par le fait que ces peptides interviennent in vitro comme l'insuline sur la graisse épидидymaire de rat pour accroître la fixation et l'oxydation du glucose, la lipogénèse aux dépens du glucose et la synthèse protidique (MIRSKY et PERISSUTTI, 1961-1962 (102); PITTMAN et coll., 1961 (115) ; KRAHL, 1964 (92) ; GODDMAN, 1965 (78) ; MIGLIOVINI et LINDER, 1966 (99)). Le même phénomène s'observe sur des cellules isolées de l'épididyme du rat dans un milieu d'incubation en présence d'ocytocine (RODBELL, 1964 (124)).



A forte dose, tous les peptides neuro-hypophysaires stimulent la production de  $^{14}\text{CO}_2$  à partir du glucose-1- $^{14}\text{C}$ . Le degré d'activité est variable selon les différents peptides.

L'action insulino-mimétique de la vasopressine, observée in vitro ne se limite pas au tissu épидидymaire du Rat. Comme l'insuline, l'ocytocine et la vasopressine peuvent accroître la fixation du glucose et la vitesse de son oxydation en  $\text{CO}_2$  sur des coupes de la glande mammaire de Souris, de Rat et de Lapin en période d'allaitement (GODFRIEN et TOPPER, 1961 (76) ; COHEN et coll., 1962 (47)).

Comme ces récepteurs en activité sont pratiquement dépourvus de tissu adipeux, on peut attribuer l'effet des peptides neuro-hypophysaires à une stimulation du tissu sécrétoire.

L'identité d'action des peptides neuro-hypophysaires et de l'insuline sur les mouvements des acides gras libres nous paraît un fait extrêmement important permettant mieux encore que l'hypoglycémie d'affirmer l'action insulino-mimétique de la vasopressine. On sait en effet que la baisse du taux des acides gras libres plasmatiques est une action hautement caractéristique de l'insuline, en opposition avec l'action de sens inverse des autres hormones (DESCOMPS et coll., 1967 -61)).

Bien que de nombreuses expériences établissent que les peptides neuro-hypophysaires favorisent la lipogénèse et freinent la lipolyse, d'autres protocoles démontrent que chez le Lapin et chez le Cobaye, l'ocytocine et la vasopressine synthétiques ou naturelles exercent des effets opposés dans le sens d'une mobilisation des graisses de réserve (RUDMAN et coll. 1963 (125) ; HOROWITZ et coll., 1966 (88) ; ORLOFF et HANDLER, 1964 (114)).



Mais cet effet de mobilisation des graisses par les peptides neuro-hypophysaires ne parait pas le plus significatif, il ne se met en évidence qu'exceptionnellement et l'action inverse l'emporte nettement.

L'étude des effets pharmacologiques des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme des lipides révèle des analogies avec les effets de l'insuline et confirme en ce domaine les propriétés insulino-mimétiques de ces polypeptides.



## DEUXIEME PARTIE =====

### CHAPITRE I

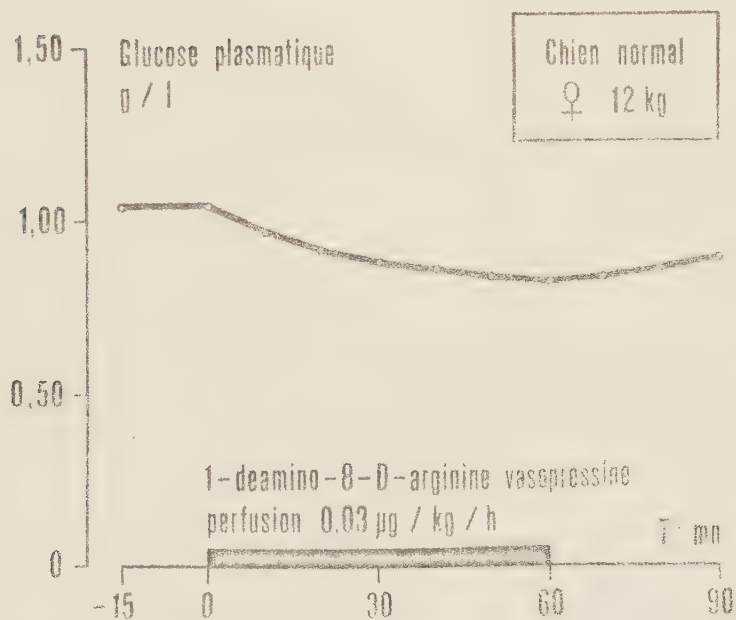
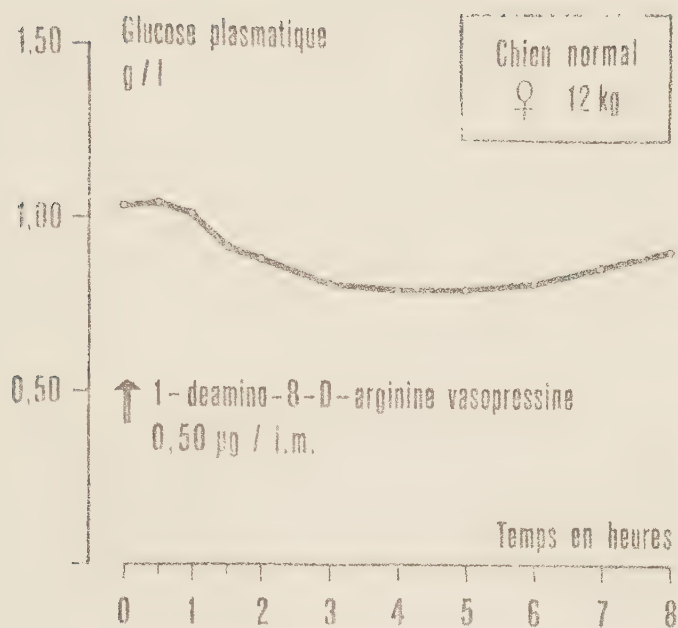
#### EXPERIMENTATION ANIMALE DE LA 1-DEAMINO-8-D-ARGININE- VASOPRESSINE

La vasopressine, administrée à des doses faibles pour éviter la mise en jeu des principes hyperglycémiantes du système hypophyso-surrénalien, exerce une franche action hypoglycémiante. Cet effet hypoglycémiant paraît traduire l'activité périphérique propre de la vasopressine qui semble faciliter l'utilisation du glucose en déterminant un mouvement conjoint d'eau et de sucre vers la cellule. Pour savoir s'il existe un lien entre le mouvement d'eau et de sucre, nous avons étudié l'action sur la glycémie de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine, un analogue synthétique de la vasopressine dont on connaît l'activité antidiurétique, qui dure plus longtemps que celle de la lysine-vasopressine ou de l'arginine-vasopressine. Nos expériences ont été conduites chez le Chien normal, hypophysectomisé ou dépancréaté éveillé et à jeun depuis 16 heures.

Chez le Chien normal (figures 1 et 2), la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine administrée à la dose de 0,03  $\mu\text{g/kg/}$  heures, en perfusion intra-veineuse lente détermine une hypoglycémie : la glycémie passe de 1 g à 0,80 g/l.

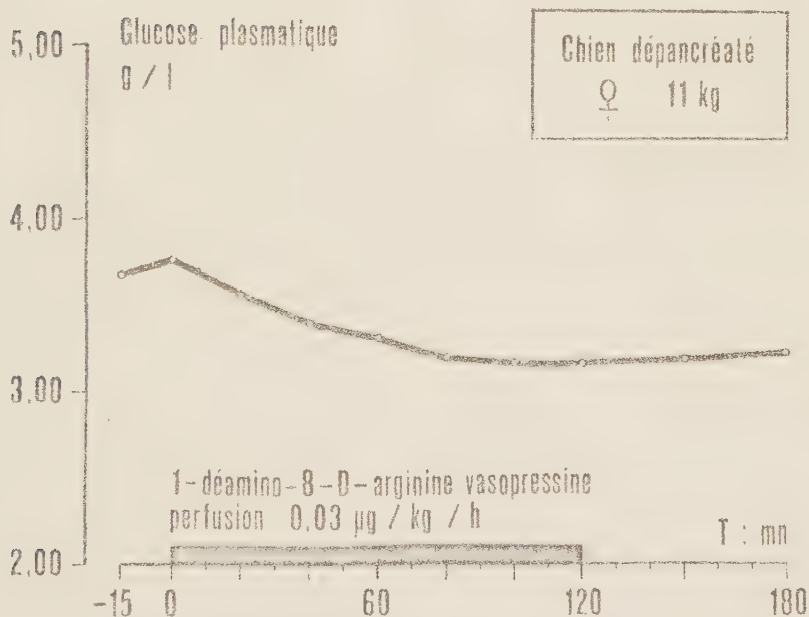
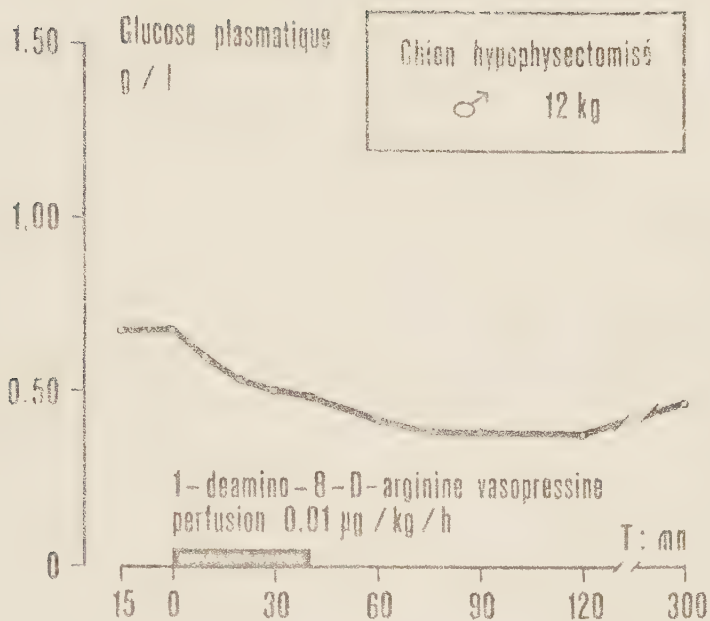
Chez le Chien hypophysectomisé (figure 3), la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en perfusion lente intra-veineuse à la dose de 0,01  $\mu\text{g/kg/heure}$  provoque une chute de la glycémie de l'ordre de 40 p. 100.





Effet de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en injection unique intra-musculaire et en perfusion intra-veineuse lente sur la glycémie du Chien normal.





Effet de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en perfusion intraveineuse lente sur la glycémie du Chien hypophysectomisé et du Chien dépancréaté.



Chez le Chien dépancréaté (figure 4), la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en perfusion intra-veineuse lente à la dose de 0,03  $\mu$ g/kg/heure abaisse la glycémie qui passe de 3,70 g/l à 3,15 g/l après 120 minutes de perfusion.

Chez le Chien, la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine, a comme la vasopressine une action hypoglycémiant. Si on compare la durée de l'activité antidiurétique (étudiée par ANDERSSON et ARNER, 1972 (1)) et la durée de l'effet hypoglycémiant de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine, on observe qu'il existe un parallélisme d'action.



## CHAPITRE II

### ESSAI CLINIQUE

Différents travaux, en particulier ceux de BAISSET et collaborateurs (5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17), font état de l'action de la vasopressine sur la régulation glycémique et le métabolisme lipidique. Pour notre part, nous avons essayé de chercher à savoir si la vasopressine chez l'Homme pouvait donner ces mêmes effets. Pour cela, notre étude a porté sur trois groupes de malades :

- un groupe témoin dont les résultats nous ont servi de référence;

- deux autres groupes chez lesquels nous avons utilisé des analogues synthétiques de la lysine-vasopressine et de l'arginine-vasopressine.

#### A - TECHNIQUE

##### 1°) Choix des sujets

Nos essais ont été faits dans le service de Diabétologie du Professeur DENARD à l'Hôtel-Dieu, où nous avons sélectionné des malades hospitalisés pour diabète insulino-prive ou pléthorique chez lesquels nous nous étions assurés d'un bon état cardio-vasculaire par :

- un examen clinique, un enregistrement électrocardiographique ainsi que par la prise de la tension artérielle et des pouls périphériques.



Dans la mesure du possible, nous avons retenu des sujets jeunes ne manifestant aucune crainte ni émotion tout au long de notre protocole.

Les trois groupes de malades :  
sujets témoins et sujets perfusés par la lysine-8-vasopressine ou par la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine ont été choisis sur les mêmes critères et placés dans les mêmes conditions de base :

a) Chez les malades, présentant un diabète maigre, traités par une insuline lente dont l'effet persiste 18 à 24 heures, nous avons substitué cette insuline, 24 heures avant notre essai, par insuline semi-lente d'une efficacité de 16 à 18 heures afin que la glycémie du malade, contrôlée avant le début de la perfusion, soit dans les limites comprises entre 1 et 3,50 grammes par litre.

b) Chez les diabétiques dits gras, traités par anti-diabétiques oraux, sulfamides ou biguanides, nous avons simplement arrêté leur traitement la veille et fait contrôler leur glycémie comme dans les cas précédents.

## 2°) Produits, doses, mode d'administration

Nous avons employé pour les 6 premiers test une lysine-8-vasopressine synthétique<sup>\*</sup>, titrée à 10 UI par ampoule de 1 ml. Nous l'avons utilisée à la dose de 100 milliunités par kilogramme et par heure.

---

\* Postacton, Ferring



Nous avons effectué les 10 autres tests avec la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine<sup>\*\*</sup>, analogue synthétique, de la forme dextrogyre de l'arginine-8-vasopressine à la dose de 0,02 microgramme par kilogramme et par heure.

Nous avons utilisé chacun de ces produits en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de ClNa isotonique en perfusion intra-veineuse lente. Nous avons commencé chaque épreuve vers 9 heures, afin que le malade puisse être à jeun depuis 12 heures au moins.

### 3°) Protocole

Nous avons tout d'abord placé un trocard à une veine d'un membre supérieur afin d'effectuer les différents prélèvements sanguins. Ensuite, nous avons perfusé au bras opposé le soluté de ClNa isotonique, seul pour les sujets témoins ou additionné de vasopressine pour les sujets testés, à la vitesse de 33 gouttes par minute. Nous avons surveillé la pression artérielle à l'aide d'un appareil de Pachon placé à une jambe. Tous les quarts d'heure un échantillon de 5 ml de sang, pris sur tube hépariné, était placé dans la glace pour son transport, puis congelé. Sur ces échantillons nous avons mesuré la glycémie par l'auto-analyseur et les acides gras libres par la méthode de Dole et Meinertz, 1960 (66).

Nous avons effectué des contrôles ~~extemporanés~~ de la glycémie, à chaque prélèvement, à l'aide "du système dextrostix Reflectance meter-Ames" afin de prévenir une éventuelle hypoglycémie.

-----

\*\*

Arginine-vasopressine, Ferring



## B - RESULTATS

### I) Tolérance

Au cours des perfusions de lysine-vasopressine nous avons pu observer quelques effets secondaires à type de vasoconstriction périphérique, objectivée par une pâleur de la face et par un accroissement de la motricité intestinale nous obligeant par deux fois à interrompre le test. Par contre, nous n'avons pas noté de modifications significatives de la tension artérielle.

Avec la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine, la tolérance a été parfaite, aucun effet secondaire ne s'est produit, nous n'avons pas noté d'hypermotivité intestinale, ni de spasmes abdominaux.

### II) Analyse

#### 1°) Glycémie

Les modifications de la glycémie sont consignées dans les tableaux n° 1, 2, 3. Nous avons procédé à l'analyse de ces résultats et plutôt que de représenter graphiquement les variations du taux de la glycémie, nous avons préféré représenter graphiquement le pourcentage de variation du taux de la glycémie par rapport au taux initial mesuré au début du test. L'analyse statistique de ces résultats montre :

a) une légère élévation de la glycémie de base pendant les 60 minutes chez les sujets témoins (maximum : 5,8%) au bout d'une heure. Les variations par rapport au taux initial ne sont pas statistiquement significatives.



b) La perfusion de lysine-vasopressine détermine chez nos sujets diabétiques une élévation progressive de la glycémie qui atteint lors de l'arrêt de la perfusion un maximum moyen de 24,58%.

L'analyse statistique de ces résultats montre que cette élévation est par rapport aux valeurs des sujets témoins hautement significative.

c) La perfusion de 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine provoque un effet opposé à celui de la lysine-vasopressine. En effet, la perfusion de ce peptide synthétique provoque un abaissement de la glycémie hautement significatif pour les valeurs de la 15ème, 30ème, 45ème et 90ème minutes de perfusion. Par contre, en raison du petit nombre des cas de nos expériences, les variations de la 60ème et 75ème minutes ne sont pas significatives par rapport au taux initial de la glycémie. Cependant, la valeur hautement significative des premières 45 minutes, permet d'avancer que la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine a tendance à induire un effet hypoglycémiant.

## 2°) Acides gras libres

Les modifications du taux des acides gras libres ont été notées dans les tableaux (4, 5, 6). Comme pour la glycémie, nous avons représenté graphiquement le pourcentage de variation du taux des acides gras libres par rapport au taux initial mesuré au début du test. L'analyse statistique de ces résultats montre

a) Une légère diminution des acides gras libres durant les 30 premières minutes (-5,79%) puis un retour au taux de base à la 45ème minute. Les variations par rapport au taux initial ne sont pas statistiquement significatives.



GLYCEMIES TEMOINS

| DIABETE<br>MAIGRE                                                             | N° | NOM    | SEXE | AGE | GLYCEMIE<br>INITIALE | 15'  |       | 30'  |       | 45'  |        | 60'  |        | 75'  |   |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|--------|------|-----|----------------------|------|-------|------|-------|------|--------|------|--------|------|---|
|                                                                               |    |        |      |     |                      |      | %     |      | %     |      | %      |      | %      |      | % |
| DM                                                                            | 1  | M. L.  | M    | 47  | 2,30                 | 2,37 | +3,04 | 2,50 | +8,69 | 2,54 | +10,43 | 2,60 | +13,04 |      |   |
| DM                                                                            | 2  | Lo. A. | M    | 43  | 3,20                 | 3,25 | +1,56 | 3,25 | +1,56 | 3,40 | +6,25  | 3,40 | +6,25  | 3,48 |   |
| DM                                                                            | 3  | G. M.  | M    | 17  | 3,20                 | 3,25 | +1,56 | 3,25 | +1,56 | 3,35 | +4,68  | 3,40 | +6,25  | 3,45 |   |
| DM                                                                            | 4  | B. F.  | M    | 63  | 3,60                 | 3,63 | +0,83 | 3,70 | +2,77 | 3,70 | +2,77  | 3,75 | +4,16  |      |   |
| DM                                                                            | 5  | L. M.  | M    | 60  | 1,65                 | 1,68 | +1,81 | 1,68 | +1,81 | 1,70 | +3,03  | 1,67 | +1,21  | 1,68 |   |
| DM                                                                            | 6  | Laf.J. | M    | 77  | 1,50                 | 1,60 | +6,66 | 1,56 | +4    | 1,58 | +5,33  | 1,55 | +3,33  |      |   |
| DM                                                                            | 7  | T. R.  | M    | 45  | 2,00                 | 2,10 | +5    | 2,15 | +7,5  | 2,15 | +7,50  | 2,17 | +8,50  |      |   |
| DM                                                                            | 8  | D. A.  | M    | 69  | 2,70                 | 2,70 | 0     | 2,70 | 0     | 2,75 | +1,85  | 2,80 | +3,70  |      |   |
| Moyenne des pourcentages de<br>variation par rapport à la glycémie<br>de base |    |        |      |     | 2,51                 | 2,59 | +2,55 | 2,59 | +3,48 | 2,64 | +5,23  | 2,66 | +5,80  |      |   |
|                                                                               |    |        |      |     |                      |      | 0     |      | 0     |      | 0      |      | 0      |      |   |
|                                                                               |    |        |      |     | X =                  |      |       |      |       |      |        |      |        |      |   |
|                                                                               |    |        |      |     | t p =                |      |       |      |       |      |        |      |        |      |   |

0:non significatif



GLYCEMIE AU COURS DES TESTS A LA LYSINE 8 VASOPRESSINE

| DIABETE<br>MAIGRE                                                          | DIABETE<br>GRAS | N° | NOM   | SEXE | AGE | GLYCEMIE<br>INITIALE | 15' % |        | 30' % |        | 45' % |        | 60' % |        |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|-------|------|-----|----------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| DM                                                                         |                 | 1  | G. M. | M    | 17  | 3,20                 | 3,30  | +3,12  | 3,45  | +7,81  | 3,60  | +12,50 | 3,30  | +3,12  |
| DM                                                                         |                 | 2  | B. D. | M    | 16  | 1,70                 | 1,85  | +8,82  | 1,90  | +11,76 | 1,98  | +16,47 | 2,20  | +29,41 |
| DM                                                                         |                 | 3  | O. Y. | M    | 28  | 2,80                 | 3,10  | +10,71 | 3,20  | +14,28 | 3,35  | +19,64 | 3,30  | +17,85 |
| DM                                                                         |                 | 4  | G. T. | M    | 40  | 2                    | 2     | 0      | 2,10  | +5     | 2,25  | +12,50 | 2,35  | +17,50 |
|                                                                            | DG              | 5  | L. M. | M    | 60  | 1                    | 1,15  | +15    | 1,25  | +25    | 1,30  | +30    | 1,50  | +50    |
| DM                                                                         |                 | 6  | R. L. | M    | 37  | 1,35                 | 1,35  | 0      | 1,60  | +18,51 | 1,70  | +25,93 | 1,75  | +29,62 |
| Moyenne des pourcentages de variation par<br>rapport à la glycémie de base |                 |    |       |      |     | 2,01                 | 2,13  | +6,27  | 2,25  | +13,72 | 2,36  | +16,50 | 2,40  | +24,58 |
|                                                                            |                 |    |       |      |     |                      |       | **     |       | ***    |       | ***    |       | ***    |

\*\*\*  $p < 0,001$

\*\*  $p < 0,01$

\*  $p < 0,1$

O; non significatif



GLYCÉMIE AU COURS DES TESTS A LA 1 DEAMINO 8 D ARGININE VASOPRESSINE

| DIABETE<br>MAIGRE                                                             | DIABETE<br>GRAS | N° | NOM      | SEXE | AGE | GLYCÉMIE<br>de<br>base | 15°<br>%      | 30°<br>%      | 45°<br>%       | 60°<br>%       | 75°<br>%       | 90°<br>%       |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|----------|------|-----|------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| DM                                                                            |                 | 1  | D. J. C. | M    | 23  | 3,45                   | 3,15<br>-8,69 | 3,25<br>-5,79 | 3,15<br>-8,69  | 3,15<br>-8,69  | 3,15<br>-8,69  |                |
|                                                                               | DG              | 2  | Me. P.   | M    | 48  | 1,70                   | 1,65<br>-2,94 | 1,56<br>-8,23 | 1,48<br>-12,94 | 1,44<br>-15,29 | 1,40<br>-17,64 | 1,37<br>-19,41 |
| DM                                                                            |                 | 3  | B. G.    | M    | 51  | 4,40                   | 4,35<br>-1,13 | 4,10<br>-6,81 | 3,90<br>-1,13  | 3,70<br>-15,90 | 3,50<br>-20,45 | 3,65<br>-17,04 |
| DM                                                                            |                 | 4  | L. A.    | M    | 34  | 1,75                   | 1,65<br>-5,71 | 1,70<br>-2,85 | 1,70<br>-2,85  | 1,70<br>-2,85  | 1,70<br>-2,85  | 1,70<br>-2,85  |
|                                                                               |                 | 5  | B. L.    | M    | 58  | 1,40                   | 1,40<br>0     | 1,40<br>0     | 1,45<br>+3,57  | 1,45<br>+3,57  | 1,45<br>+3,57  | 1,35<br>-3,57  |
| DM                                                                            |                 | 6  | M. P.    | M    | 42  | 2,60                   | 2,65<br>+1,92 | 2,50<br>-3,84 | 2,45<br>-5,76  | 2,45<br>-5,76  | 2,40<br>-9,61  |                |
| DM                                                                            |                 | 7  | L. R.    | M    | 30  | 2,30                   | 2,30<br>0     | 2,30<br>0     | 2,45<br>+6,52  | 2,46<br>+6,95  | 2,55<br>+10,86 | 2,50<br>+8,69  |
|                                                                               | DG              | 8  | B. A.    | M    | 49  | 1,58                   | 1,55<br>-1,90 | 1,47<br>-6,96 | 1,45<br>-8,22  | 1,40<br>-11,39 | 1,35<br>-12,65 | 1,30<br>-17,72 |
| DM                                                                            |                 | 9  | T. A.    | M    | 21  | 1,60                   | 1,65<br>+3,12 | 1,50<br>-6,25 | 1,55<br>-3,12  | 1,47<br>-8,12  | 1,42<br>-11,25 | 1,45<br>-9,37  |
| DM                                                                            |                 | 10 | S. E.    | M    | 58  | 2,70                   | 2,50<br>-7,40 | 2,60<br>-3,70 | 2,65<br>-1,85  | 2,70<br>0      | 2,70<br>0      |                |
| Moyenne des pourcentages de<br>variation par rapport à la glycémie<br>de base |                 |    |          |      |     |                        | -2,27         | -4,44         | -3,44          | -5,74          | -6,87          | -8,75          |
|                                                                               |                 |    |          |      |     |                        | 2,28          | 2,23          | 2,22           | 2,19           | 2,16           | 1,90           |
|                                                                               |                 |    |          |      |     |                        | ***           | ***           | *              | 0              | 0              | **             |
|                                                                               |                 |    |          |      |     |                        | X =           |               |                |                |                |                |
|                                                                               |                 |    |          |      |     |                        | tp =          |               |                |                |                |                |

\*\*\*  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,1$ , 0 non significatif



ACIDES GRAS LIBRES TEMOINS

| DIABETE<br>MAIGRE                                                                               | N° | NOM     | SEXE | AGE | TAUX<br>de<br>AGL base | 15'   |        | 30'    |        | 45'    |        | 60'   |        | 75'  |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|------|-----|------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|------|--------|
|                                                                                                 |    |         |      |     |                        | %     | %      | %      | %      | %      | %      | %     | %      | %    | %      |
| DM                                                                                              | 1  | L. A.   | M    | 43  | 36,80                  | 36,8  | 0      | 34,3   | - 6,79 | 36,7   | + 2,71 | 40,2  | +9,23  | 40,5 | +10,05 |
| DM                                                                                              | 2  | G. M.   | M    | 17  | 12,40                  | 12,2  | -1,61  | 12,2   | - 1,61 | 12,8   | + 3,22 | 18,8  | -12,90 | 12   |        |
| DM                                                                                              | 3  | B. F.   | M    | 63  | 28,20                  | 27,6  | -2,12  | 27     | - 4,26 | 28,3   | + 0,35 | 28,4  | + 0,71 |      |        |
| DM                                                                                              | 4  | L. M.   | M    | 60  | 18,80                  | 18,2  | -3,19  | 18,8   | 0      | 18,8   | 0      | 17,2  | - 8,51 | 18,8 |        |
| DM                                                                                              | 5  | LAF. J. | M    | 77  | 32,00                  | 32,2  | +0,62  | 31,5   | - 1,56 | 32     | 0      | 32,6  | + 1,87 |      |        |
| DM                                                                                              | 6  | D. A.   | M    | 69  | 38,00                  | 31,2  | -17,89 | 30,2   | -20,52 | 38     | 0      | 43,6  | +14,73 |      |        |
| Moyenne des pourcentages de<br>variation par rapport aux taux<br>de base des acides gras libres |    |         |      |     |                        |       |        |        |        |        |        |       |        |      |        |
|                                                                                                 |    |         |      |     |                        | -4,03 |        | - 5,79 |        | + 0,14 |        |       | + 0,85 |      |        |
| X =                                                                                             |    |         |      |     |                        | 27,70 | 26,37  | 25,67  |        | 27,77  |        | 30,13 |        |      |        |
| tp =                                                                                            |    |         |      |     |                        | 0     |        | 0      |        | 0      |        |       | 0      |      |        |

0:non significatif



TAUX DES ACIDES GRAS LIBRES AU COURS DES TESTS A LA LYSINE 8 VASOPRESSINE

| DIABETE<br>MAIGRE                                                                               | N° | NOM   | SEXE | AGE | TAUX<br>des AGL<br>de base | 15' % |        | 30' % |        | 45' % |        | 60' % |        | 75' % |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------|------|-----|----------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--|
| DM                                                                                              | 1  | G. M. | M    | 17  | 8,00                       | 6,50  | -18,75 | 5,50  | -31,25 | 5,50  | -31,25 | 4,50  | -43,75 |       |  |
| DM                                                                                              | 2  | B. D. | M    | 16  | 26,00                      | 9     | -65,38 | 7,80  | -70    | 8     | -69,23 | 9     | -65,38 |       |  |
| DM                                                                                              | 3  | O. Y. | M    | 28  | 22,00                      | 18    | -18,18 | 15,50 | -29,54 | 15,50 | -29,54 | 17    | -22,72 |       |  |
| DM                                                                                              | 4  | G. T. | M    | 40  | 11,50                      | 14,50 | +26,08 | 12,50 | +8,69  | 14,50 | +26,08 | 16,50 | +3,47  | 16,50 |  |
| DM                                                                                              | 5  | R. L. | M    | 37  | 16,40                      | 15,40 | -6,09  | 12,30 | -25    | 10    | -39,02 | 9     | -45,01 |       |  |
| Moyenne des pourcentages de<br>variation par rapport aux taux<br>de base des acides gras libres |    |       |      |     |                            |       |        |       |        |       |        |       |        |       |  |
| X =                                                                                             |    |       |      |     |                            |       |        |       |        |       |        |       |        |       |  |
| t p =                                                                                           |    |       |      |     |                            |       |        |       |        |       |        |       |        |       |  |
|                                                                                                 |    |       |      |     | 16,78                      | 12,68 | ***    | 10,74 | **     | 10,70 | ***    | 11,20 | ***    |       |  |
|                                                                                                 |    |       |      |     |                            |       | -24,42 |       | -29,42 |       | -28,59 |       | -26,68 |       |  |

\*\*\* p < 0,001  
 \*\* p < 0,01



TAUX DES ACIDES GRAS LIBRES AU COURS DES TESTS A LA 1 DEAMINO 8 D ARGININE VASOPRESSINE

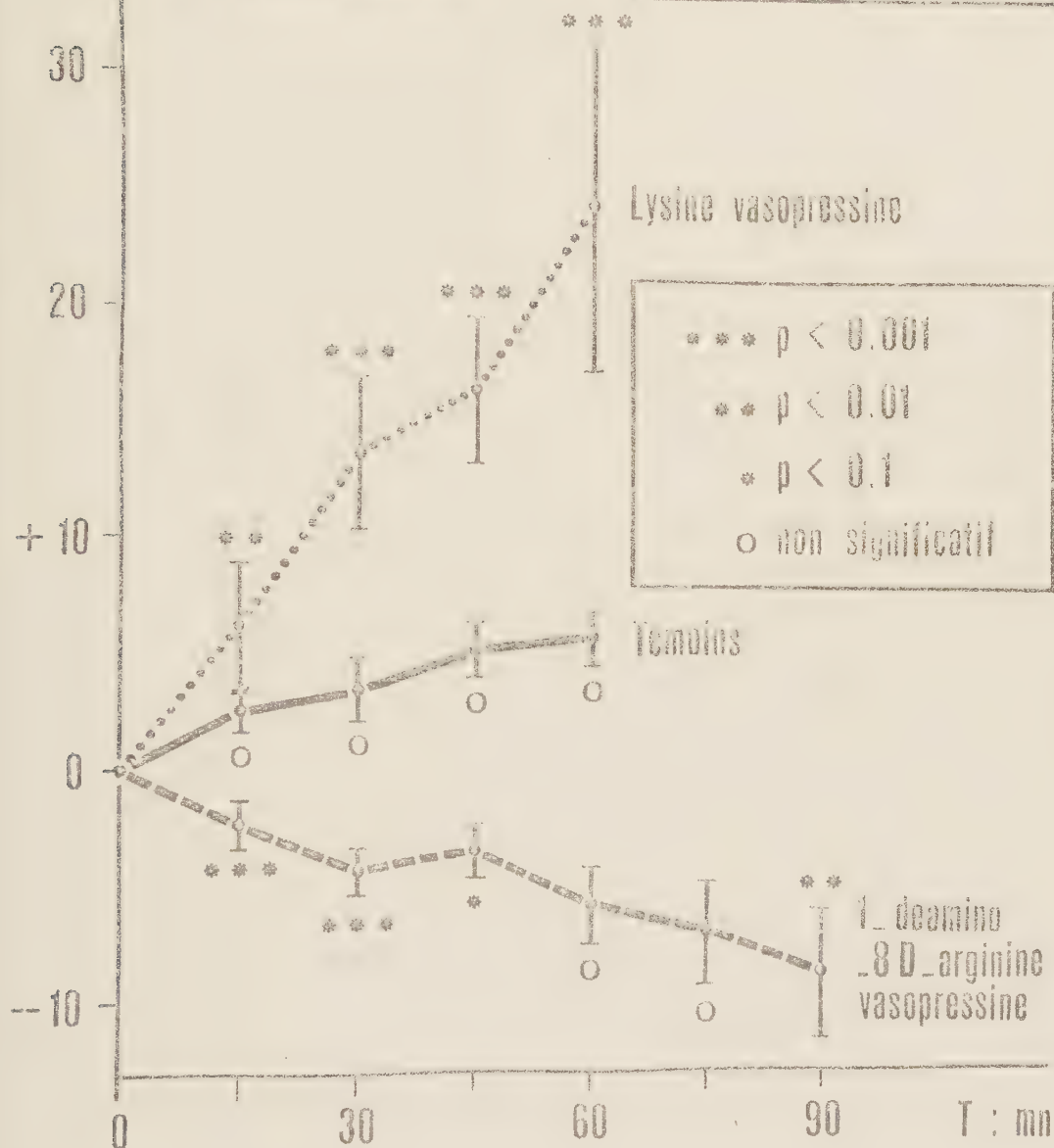
| DIABETE<br>MAIGRE                                                            | DIABETE<br>GRAS | N° | NOM    | SEXE | EGE | TAUX<br>AGL<br>INITIAL | 15'   |        | 30'   |        | 45'   |        | 60'   |        | 75'   |         | 90'   |         |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----|--------|------|-----|------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|---------|
|                                                                              |                 |    |        |      |     |                        |       | %      |       | %      |       | %      |       | %      |       | %       |       | %       |
| DM                                                                           |                 | 1  | D.J.C. | M    | 23  | 25,2                   | 25,4  | +0,79  | 28,1  | +11,50 | 24,6  | -2,38  | 24,5  | -2,77  | 25,8  | +2,38   |       |         |
|                                                                              | DG              | 2  | Mer.P. | M    | 48  | 10,5                   | 11,5  | +9,52  | 11,9  | +13,33 | 11,5  | +9,52  | 12,8  | +21,90 | 11,5  | +9,52   | 12,7  | +20,95  |
| DM                                                                           |                 | 3  | Be.G.  | M    | 51  | 21,6                   | 22,2  | +2,77  | 19    | -12,03 | 21,2  | -1,85  | 22,2  | +2,77  | 21,2  | -1,85   | 21,3  | -1,38   |
| DM                                                                           |                 | 4  | Lou.A. | M    | 34  | 20,3                   | 20    | -1,47  | 20,1  | -0,98  | 22    | +8,37  | 22,2  | +9,35  | 19,10 | -4,92   |       |         |
|                                                                              |                 | 5  | Bo.L.  | M    | 58  | 15,5                   | 16,3  | +7,74  | 17,5  | +12,90 | 18,9  | +21,92 | 17    | +9,67  | 17,2  | +10,96  | 17    | -9,67   |
| DM                                                                           |                 | 6  | M.P.   | M    | 42  | 11,5                   | 32    | +1,58  | 30    | -4,76  | 30    | -4,76  | 31    | -1,58  | 30    | -4,76   |       |         |
| DM                                                                           |                 | 7  | Lab.R. | M    | 39  | 10,7                   | 15,3  | +42,99 | 15,3  | +42,99 | 15,3  | +42,99 | 13,3  | -23,36 | 13    | -21,49  | 10,3  | -3,73   |
| DM                                                                           |                 | 8  | Te.A.  | M    | 21  | 9,1                    | 13,3  | +46,15 | 15,2  | +65,99 | 16,58 | +82,19 | 17,54 | +92,71 | 19,75 | +117,03 | 22,04 | +142,19 |
|                                                                              | DG              | 9  | Bar.A. | M    | 49  | 14                     | 14    | 0      | 13,35 | -4,61  | 13    | -7,14  | 12    | -14,28 | 14    | 0       | 13    | -7,14   |
| Moyenne des pourcentages de variation<br>par rapport au taux de base des AGL |                 |    |        |      |     |                        |       | +12,35 |       | +13,80 |       | +18,60 |       | +15,68 |       | -16,55  |       | +17,81  |
|                                                                              |                 |    |        |      |     |                        | X =   | 17,60  | 18,89 |        | 19,23 |        | 19,17 |        | 19,08 |         | 16,06 |         |
|                                                                              |                 |    |        |      |     |                        | t p = | *      |       | **     |       | *      |       | *      |       | 0       |       |         |

\*\* p < 0,01.    \* p < 0,1.    C non significatif



Moyenne des pourcentages  
de variation par rapport à  
la Glycémie de base

# GLYCÉMIES CHEZ DIABÉTIQUES

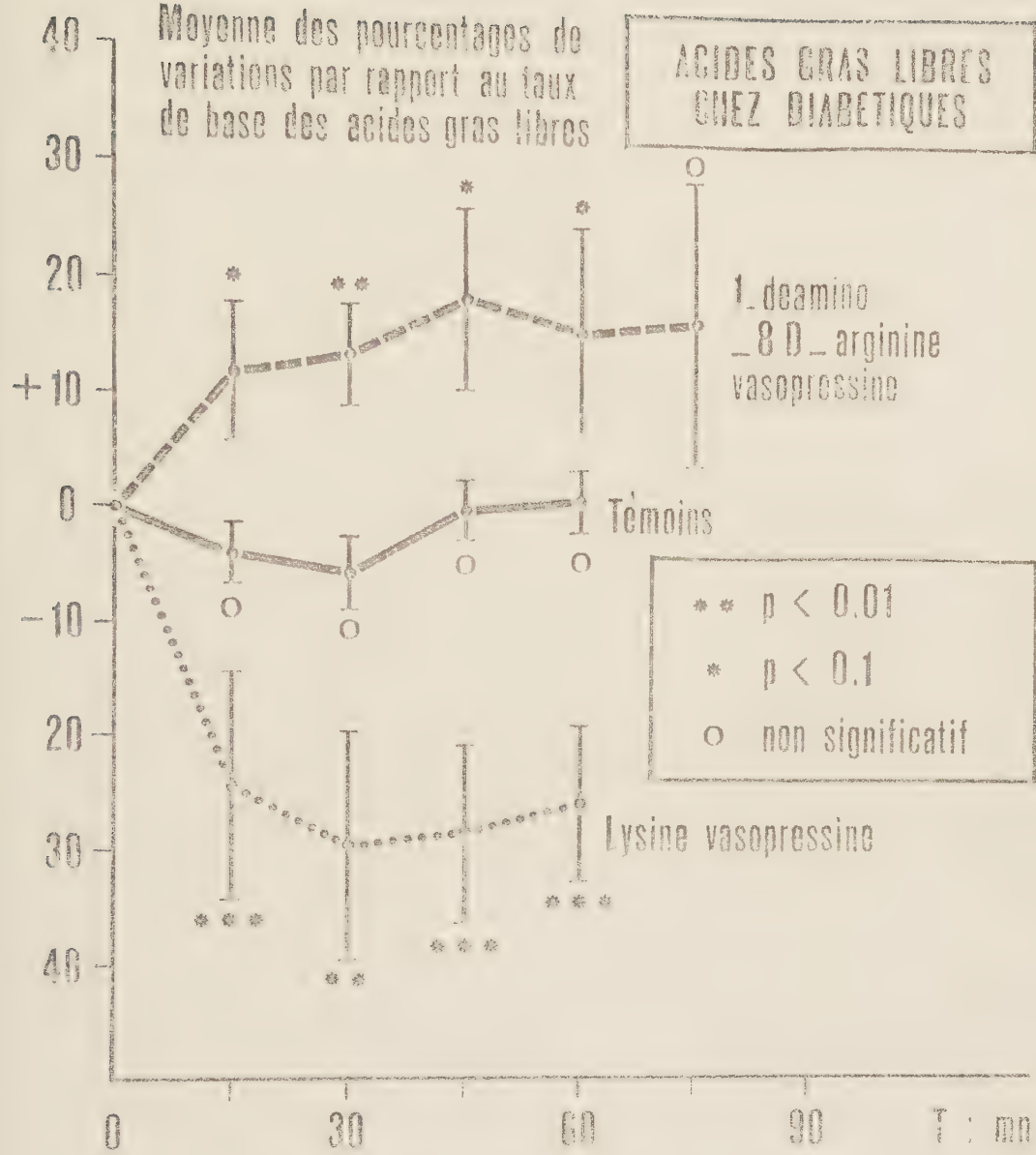


Effets de la lysine-vasopressine et de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en perfusions lentes intra-veineuses sur la glycémie chez les diabétiques (Homme)



Moyenne des pourcentages de variations par rapport au taux de base des acides gras libres

ACIDES GRAS LIBRES  
CHEZ DIABETIQUES



Effets de la lysine-vasopressine et de la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine en perfusions lentes intra-veineuses sur les acides gras libres chez les diabétiques (Homme)



b) La perfusion de lysine-vasopressine détermine chez nos diabétiques un abaissement du taux des acides gras libres hautement significatif pendant toute la durée de la perfusion.

c) La perfusion de 1-déamino-8-arginine-vasopressine provoque un effet opposé à celui de la lysine-vasopressine. Elle détermine une élévation significative du taux des acides gras libres, qui atteint un maximum moyen de +18,60% à la 45ème minute.

### III - Interprétation des résultats

Des travaux de BAÏSSET et collaborateurs, 1963-1969 (5-6-7-8-9-10-11-12-13-17-18-19-20-21), il ressort que la vasopressine administrée au Chien normal provoquait soit une hyperglycémie soit une hypoglycémie. L'analyse de ce phénomène a montré que l'effet hyperglycémie était obtenu par une forte dose en injection unique de vasopressine, que les effets hypoglycémisants apparaissaient avec des perfusions de lysine ou d'arginine vasopressine à faible dose et qu'enfin chez le Chien privé d'hypophyse, de surrénales ou chez le Chien de Houssay, la vasopressine était toujours hypoglycémisante.

Il semble que la vasopressine (expériences in vitro) favorise la pénétration de l'eau et du glucose dans la cellule et les mitochondries (LEHNINGER et NEUBERT, 1961 (95)).

L'action hypoglycémisante traduit un effet périphérique et semble potentialiser l'action de l'insuline. Il faut donc mettre l'accent sur la dualité d'action de la vasopressine et des peptides neuro-hypophysaires sur le métabolisme glucidique en fonction des doses administrées et de l'équipement endocrinien.



Par contre, en ce qui concerne le métabolisme lipidique les peptides neuro-hypophysaires et l'insuline favorisent la lipogénèse en même temps qu'ils réduisent la mobilisation des graisses, ce qui entraîne un abaissement des acides gras libres plasmatiques. Cependant certains auteurs ont pu montrer des effets opposés chez le Cobaye et le Lapin (RUDMAN et coll., 1963 (125) ; HOROWITZ et coll, 1966 (88) ; ORLOFF et HANDLER, 1964 (114)).

### Interprétation

#### 1°) Métabolisme glucidique

L'administration de lysine-vasopressine a donné un effet hyperglycémiant chez tous les malades insulino-dépendants. Ce résultat est étonnant car chez le Chien pancréatectomisé la lysine-vasopressine en perfusion à la dose de 0,2 unité par kilo et par heure est toujours hypoglycémiante. Ce n'est qu'à forte dose qu'elle a une action hyperglycémiante. La question est donc de savoir si la dose administrée à nos malades était capable de provoquer une hypo ou hyperglycémie, or c'est une hyperglycémie que nous avons obtenue. Cet effet peut être expliqué soit par la nature même du peptide qui est d'origine porcine soit encore par une dose trop élevée de vasopressine ayant déclenché par l'intermédiaire de l'hypophyse une sécrétion de glucocorticoïdes.

Par contre, la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine provoque toujours une hypoglycémie chez le Chien et chez l'Homme diabétiques.



## 2°) Métabolisme lipidique

Après perfusion de lysine-vasopressine, nous avons retrouvé chez le diabétique l'abaissement du taux des acides gras. L'effet hyperglycémiant est donc associé à une hypolipémie; nous relevons là, une contradiction entre deux effets de signification opposée, puisque la baisse de la lipémie peut s'interpréter comme une action insulino-minétique.

Avec la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine nous avons au contraire une augmentation du taux des acides gras libres associée à une baisse de la glycémie ; nous ne pouvons que constater cet effet sans en donner d'interprétation.

Nous nous permettons cependant de faire la remarque suivante : lorsque la glycémie s'élève les acides gras libres s'abaissent (lysine-vasopressine), lorsque la glycémie s'abaisse les acides gras libres augmentent (1-déamino-8-D-arginine-vasopressine). Il semble donc que les deux phénomènes : glycémie et taux des acides gras libres varient en sens opposé....



## CONCLUSION

A la suite des travaux poursuivis depuis quelques années au Laboratoire de Physiologie Appliquée et Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Toulouse, sur les effets insulino-mimétiques de la vasopressine, nous avons recherché les influences de deux peptides neuro-hypophysaires sur la glycémie et le taux des acides gras libres du plasma.

Les essais cliniques effectués chez les diabétiques gras ou insulino-dépendants, de perfusion de lysine-8-vasopressine et de 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine nous permettent de dire que :

1°) la lysine-vasopressine à la dose de 100 milliUnités par kilo et par heure a un effet hyperglycémiant et hypolipémiant,

2°) la 1-déamino-8-D-arginine-vasopressine à la dose de 0,02 microgramme par kilo et par heure manifeste une action hypoglycémiante et hyperlipémiante.

———— 0 ————

Vu,  
Le Président du Jury  
A. BAÏSSET

Vu et Permis d'Imprimer  
Toulouse, le 24 Juin 1974

Le Président  
de l'Université Paul SABATIER  
L. LARENG



B I B L I O G R A P H I E  
=====

- 1 - ANDERSSON, K. E. and ARNER, B. - Effects of DDAVP, A synthetic Analogue of vasopressin, in patients with cranial diabetes insipidus. Acta med. scand., 1972, 192, 21-27.
- 2 - ANDERSSON, K. E., ARNER, B., HEDNER, P. and MULDER, J. L. - Effect of 8-lysine-vasopressin and synthetic analogues on release of ACTH. Acta endocrinologica, 1972, 69, 640-648.
- 3 - BLACK, Z. M. and DWORKIN, S. - The heart rate after sympathectomy and vagotomy and the <sup>blood</sup>sugar as affected by posterior hypophyseal extracts (Pitressin and Pitocin). Amer. J. Physiol., 1930, 95, 605.
- 4 - BAÏSSET, A. et MONTASTRUC, P. - L'antagonisme cortico post-hypophysaire. Revue française d'Endocrinologie clinique Nutrition et Métabolisme, 1960.
- 5 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Action hypoglycémiant de la vasopressine chez le chien surrénalectomisé ou hypophysectomisé. C. R. Sco. Biol., 1963, 157, 877-81.
- 6 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Mise en évidence chez le chien d'un effet hypoglycémiant de la vasopressine après ablation de l'hypophyse ou des surrénales. C. R. Acad. Sc., 1963, 257, 766-768.



- 7 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Action hypoglycémiant de la vasopressine chez le chien hypophysectomisé ou surrénalectomisé. J. Physiol., 1964, 56, 529-530.
- 8 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Action hypoglycémiant de la vasopressine chez le chien privé d'hypophyse et de pancréas (Chien de Houssay). C. R. Soc. Biol., 1964, 158, 1602.
- 9 - BAÏSSET, A. et MONTASTRUC, P. - Recherches sur les actions extra-rénales de la sécrétion neuro-hypophysaire. Action hypoglycémiant de l'hormone antidiurétique après hypophysectomie ou surrénalectomie chez le chien. Bul. Acad. Nation. Med., 1964, 148, 320-323.
- 10 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Effets comparés de la vasopressine et de l'ocytocine sur la glycémie du chien normal ou privé de divers systèmes endocriniens. C. R. Soc. Biol., 1965, 159, 477-80.
- 11 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Hormones neuro-hypophysaires et glycémie. Act. Endocrinol., 1965, 43-44.
- 12 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Comparaison des effets de la vasopressine et de l'ocytocine sur la glycémie du chien. J. Physiol., 1965, 57, 544.
- 13 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Actions respectives de l'ocytocine et de la vasopressine sur la glycémie du chien (normal ou privé de certaines glandes endocrines). Thérapie, 1966, 21, 865-873.



- 14 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P.-Influence de l'actinomycine D sur l'action hypoglycémiant de la vasopressine chez le chien surrénalectomisé ou hypophysectomisé. C. R. Soc. Biol., 1966, 160, 1084.
- 15 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Influence de l'actinomycine D sur les modifications de la glycémie provoquées chez le chien par la vasopressine ou par l'ocytocine. J. Physiol., 1966, 58, 453-454.
- 16 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Influence de l'actinomycine D sur les modifications de la glycémie provoquée chez le chien par deux peptides neuro-hypophysaires. Thérapie, 1967, 22, 503-509.
- 17 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Influence hypoglycémiant de la vasopressine en perfusion intraveineuse chez le chien. C. R. Soc. Biol., 1967, 161, 1458.
- 18 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Hypoglycémie par la vasopressine en perfusion chez le chien. J. Physiol. 1967, 59, 33-337.
- 19 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Hypoglycémie par perfusion intraveineuse de vasopressine chez le chien, le chat et le lapin. C. R. Acad. Sc., 1968, 266, 1596-99.
- 20 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Réduction par la vasopressine de l'effet hyperglycémiant du glucagon chez le chien. Thérapie, 1968, 23, 411-415.
- 21 - BAÏSSET, A. et MONTASTRUC, P. - Effets métaboliques des peptides neuro-hypophysaires. Ext. Actual. Pharmacol., 1969, 141-167.



- 22 - BAÏSSET, A. et MONTASTRUC, P. - Nature, modes d'action et dosages actuels de la vasopressine. Revue du Praticien, 1970, 20, 961-972.
- 23 - BAÏSSET, A., COTONAT, J. et MONTASTRUC, P. - Action diurétique de la vasopressine chez le chien anesthésié. Thérapie, 1970, 25, 503-509.
- 24 - BAÏSSET, A., DANG-TRAN, L. et MONTASTRUC, P. - Effet du propranolol et de la phentolamine sur l'action hypoglycémiant de la vasopressine chez le chien. Thérapie, 1972, 27, 511-516.
- 25 - BALASSE, E. et RASIO, E. - Mécanisme d'action de l'ocytocine sur la concentration plasmatique des acides gras libres (A.G.L.) chez le chien. Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 157, 356.
- 26 - BALASSE, E. et RASIO, E. - Action insulino-libératrice de l'ocytocine chez le chien. Arch. int. Physiol. Biochim., 1965, 73, 27.
- 27 - BALASSE, E. , RASIO, E. et CONARD, V. - Action insulino-mimétique de la vasopressine chez le chien. Arch. int. Pharmacodyn., 1966, 161, 392-397.
- 28 - BECK, J. P., GUERNE, J. M., SCHMITT, G. et STUTINSKY, F. - Action de l'actinomycine D sur la réponse de la surrénale à l'hormone corticotrope. C. R. Acad. Sc., 1966, 262, 293-296.
- 29 - BENTLEY, P. J. and FOLLETT, B. K. - The effects of hormones on the carbohydrate metabolism of the Lamprey *Lampetra Fluviatilis*. J. Endocr., 1965, 31, 127.



- 30 - BENTLEY, P. J. - Hyperglycaemic effect of neurohypophysial hormones in the chicken, *Gallus Domesticus*. *J. Endocrin.*, 1966, 34, 527-528.
- 31 - BERDE, B. and BOISSONNAS, R. A. - Basic pharmacological properties of synthetic analogues and homologues of the neurohypophysial hormones. *Hdb. d. exp. Pharmacologie*, 1968, 23, 802-870.
- 32 - BERGEN, S. S., SULLIVAN, R., HILTON, J. G., WILLIS, S. W. et VAN ITALLIE, T. B. - Glycogenolytic effect of vasopressin in the canine liver. *Amer. J. Physiol.*, 1960, 199, 136-138.
- 33 - BERNARD-WEIL, E., DECOURT, J. et BLANPIN, O. - Augmentation de l'excrétion urinaire des II-oxy-corticoïdes par perfusion intraveineuse d'extrait posthypophysaire chez l'homme. *Ann. Endocrinol.*, 1956, 17, 844-8.
- 34 - BERNARD-WEIL, E., PIETTE, C. et OLIVIER, L. - Action de la lysine-vasopressine sur le taux cellulaire des acides ribonucléiques. Expérimentation sur des tumeurs cérébrales bénignes en survie. *Path. Biol.*, 1968, 16, 445-446.
- 35 - BLECHER, M. - Phospholipase C and mechanisms of action of insulin and cortisol on glucose entry into free adipose cells. *Biochem. Biophys. Research. Communications*, 1965, 21, 202-209.
- 36 - BLIX, G., OHLIN, C. A. - Pituitrin und blutlipide. *Skand. Arch. Physiol.*, 1927, 51, 167.
- 37 - BLOTNER, H. and FITZ, R. - The effect of insulin, pituitrin and adrenalin on the blood-sugar level. *J. clin. Invest.*, 1927, 5, 51.



- 38 - BOISSONNAS, R. - Les bases chimiques de l'interprétation du mécanisme d'action des hormones peptidiques. Ann. Endocrinol., 1965, 26, 635-642.
- 39 - BOISSONNAS, R. A. and GUTTMAN, St. - Chemistry of the neuro-hypophysial hormones. Hdb. d. exp. Pharmacologie, 1968, 23, 40-63.
- 40 - BORCHARDT, L. - Experimentelles über den diabetes bei der akromegalie. Dtsch. med. Wschr., 1908, 34, 946.
- 41 - BURN, J. H. - The modification of the action of insulin by pituitary extract and other substances. J. Physiol., 1923, 57, 318.
- 42 - CALIGARIS, L., CAMINO, R. and TALEISNIK, S. - The influence of the antidiuretic hormones on the release of adrenocorticotrophin. Acta Physiol. Lat. Amer, 1963, 13, 119-123.
- 43 - CAMU, F. et CONARD, V. - Effet de l'ocytocine sur l'inactivation de l'insuline par le rein de rat normal in vitro. Arch. int. Pharmacodyn., 1966, 162, 247.
- 44 - CASH, W. D. and KAPLAN, M. H. - Comparison of 8-lysine-vasopressin, 1- deamino-8-lysine-vasopressin on the blood glucose level in rabbits. Endocrinology, 1964, 74, 803.
- 45 - CHAUVET, J. et ACHER, R. - Influence de la vasopressine sur la sécrétion de la corticotrophine (ACTH). Ann. Endocrinol. 1959, 20, 111-5.
- 46 - CLAUSER, H., CHAMBAUT, A. M., EBOUE-BONIS, D. et VOLFIN, P. Mécanisme de l'action de l'insuline sur le muscle en survie ; examen de l'hypothèse d'une réaction d'échange thiol-disulfure entre l'hormone et le récepteur cellulaire. Ann. Endocrinol., 1965, 26, 741-717.



- 47 - COHEN, J., BRENNEMAN, A. R. and TOPPER, Y. J. - The stimulation by oxytocin and acetylcholine of glucose oxidation by lactating - rat mammary - gland slices : inhibition of the hormone effects by puromycin. Biochim. biophys. Acta, 1962, 63, 554.
- 48 - COOPE, R. and CHAMBERLAIN, E. N. - The effects of pituitrin on the fatty acids of the liver. J. Physiol., 1925, 60, 67.
- 49 - CRABBE, J. - Stimulation of active sodium transport by the isolated toad bladder with aldosterone in vitro. J. clin. Invest., 1961, 40, 2103-2110.
- 50 - CRABBE, J. - Stimulation of active sodium transport across the isolated toad bladder after injection of aldosterone to the animal. Endocrinology, 1961, 69, 673-682.
- 51 - CRABBE, J. - Site of action of aldosterone on the bladder ~~and skin~~ of the toad. Nature, 1963, 200, 787-788.
- 52 - CRABBE, J. - Action of aldosterone on the bladder and skin of the toad. Nature, 1964, 202, 298-299.
- 53 - CRABBE, J. - Decreased effectiveness of aldosterone on active sodium transport by the isolated bladder in the presence of the other steroids. Acat Endocrinol., 1964, 47, 419-432.
- 54 - CRABBE, J. - Stimulation by aldosterone of active sodium transport across the isolated ventral skin of amphibia. Endocrinology, 1964, 75, 809-811.
- 55 - CRABBE, J., DE WEER, P. - Le mécanisme d'action de l'aldostérone sur le transport actif du sodium. Etude biophysique et biochimique. Ann. Endocri., 1964, 25, 628-630.



- 56 - CUSHING, H. - The pituitary body and its disorders. Philadelphia Lippincott, 1910.
- 57 - DANG-TRAN, L. et DOUSTE-BLAZY, L. - Influence de la vasopressine sur les lipides plasmatiques. C. R. Soc. Biol., 1966, 160, 2473.
- 58 - DANG-TRAN, L. - Hypoglycémie par la vasopressine chez le lapin et chez le chat. J. Physiol., 1968, 60, 232.
- 59 - DANG-TRAN, L. - Contribution à l'étude expérimentale des actions métaboliques de la vasopressine. Thèse Sciences, Toulouse, 1972.
- 60 - DAVIDSON, E. - One the traditional questions of biology is : How do hormones exert thier powerful effects on cells? Evidence in accumulating that many of these effects are due to the activation of genes. Hormones and genes. Scientific American, 1965, 212, 36-44.
- 61 - DESCOMPS, B., BARJON, P. et CRASTES de PAULET, A. - Le métabolisme et le rôle physiologique des acides gras libres plasmatiques. Path. Biol., 1967, 15, 78-79.
- 62 - DE WIED, D. - The significance of the antidiuretic hormone in the release mechanism of corticotrophin. Endocrinology, 1961, 68, 956-970.
- 63 - DI GIROLAMA, M., RUDMAN, D., REID, M. and SEIDMAN, F. - Effect of pituitary hormones upon serum fatty acid concentration of the rabbit. Endocrinology, 1961, 68, 457.
- 64 - McDONALD, R. K., WEISE, V. K. et PATRICK, R. W. - Effect of synthetic lysine-vasopressin on plasma hydrocortisone levels in man. Proc. Soc. exper. Biol. med., 1956, 93, 348-9.



- 65 - DOEPNER, W. - The influence of neurohypophysial polypeptides on adenohypophyseal function. Hdb. d. exp. Pharmakologie, 1968, 23, 625-654.
- 66 - DOLE, N. P., MEINERTZ, H. - Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissues. J. Biol. Chem, 1960, 235-2595.
- 67 - DRAPER, W. B. and HILL, R. M. - Pituitary extract and the CO<sub>2</sub> combining power of the blood plasma. Proc. Soc. exp. Biol., 1929, 27, 33.
- 68 - DU VIGNEAUD, V., LAWLER, H., POPENOE, E. A. and C. - Enzymatic cleavage of glycineamide from vasopressin and a proposed structure for this pressor-antidiuretic hormone of the posterior pituitary. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4880-1.
- 69 - DU VIGNEAUD, V., RESSLER, C., SWAN, J. M., ROBERTS, C. W., KATSOYANNIS, P. G. and GORDON, S. - The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin. J. Am. Chem. Soc., 1953, 75, 4879-4880.
- 70 - DU VIGNEAUD, V., GISH, D. T. and KATSOYANNIS, P. G. - A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine vasopressine. J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 4751-4752.
- 71 - EDWARD, C. R. W., KITAN, M. J., CHARD, T., BESSER, G. M. - Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: clinical and Laboratory studies. Brit. Med. Journal, 1973, 3, 375-77.
- 72 - FARESE, R. V. - Effect of actinomycin D on ACTH induced corticosteroidogenesis. Endocrinology, 1966, 929-936.



- 73 - GEILING, E. M. K. and EDDY, C. A. - The hyperglycaemic effect of vasopressin, oxytocin and pituitrin. Proc. Soc. exp. Biol., 1928, 26, 146.
- 74 - GINSBURG, M. - Production, release, transportation and elimination of the neurohypophysial hormones. Hdb.d.exp. Pharmacologie, 1968, 23, 286-371.
- 75 - GOLDMAN, J. K. - Effect of pitressin infusion on plasma free fatty acid levels in man. Proc. Soc.exp. Biol., 1964, 117, 164.
- 76 - GOODFRIEND, T. and TOPPER, Y. J. - Effects of oxytocin, vasopressin and acetylcholine on glucose metabolism in mammary tissue in vitro. J. Biol. Chem., 1961, 236, 1241.
- 77 - GOODFRIEND, T. and KIRPATRICK, J. - Effect of neurohypophyseal hormones on oxidative metabolism of the toad bladder in vitro. Endocrinology, 1963, 72, 742.
- 78 - GOODMAN, H. M. - Effects of insulin on water uptake by adipose tissue during incubation in vitro. Endocrinology, 1965, 76, 531.
- 79 - GUILLEMIN, R. et HEARN, W. R. - ACTH (adrenocorticotrophic hormone) release by in vitro pituitary ; effect of pitressin (posterior pituitary preparation) and purified arginine-vasopressin. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1955, 89, 365-367.
- 80 - GUILLEMIN, R. - Sur le rôle de la vasopressine comme médiateur de la décharge d'ACTH. Rev. suisse. Zool., 1957, 64, 673-83.



- 81 - GURD, M. R. - The effect of oxytocin and vasopressin on the action of insuline. Quart. J. Pharma., 1934, 7, 661.
- 82 - HANDLER, J. S., BENSINGER, R. and ORLOFF, J. - Effect of adrenergic agents on toad bladder response to ADH, 3', 5' - AMP, and theophylline. Am. J. Physiol., 1968, 215, 1024-31.
- 83 - HARRIS, G. - Neural control of the pituitary gland. Physiol. Rev., 1948, 28, 139.
- 84 - HEIDENREICH, O., KOOK, Y., REUS, E. - Quantitative untersuchungen über die blutzucker steigernde wirkung von synthetischem oxytocin und vasopressin sowie über das auftreten dieses hormoneffektes unter physiologischen bedingungen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak., 1962, 243, 136.
- 85 - HEIDENREICH, O., KOOK, Y., BAUMEISTER, L., KELLER, P. - Untersuchungen über die wirkungsweise der hypophysenhinterlappenhormone auf den kohlenhydrat-und fettstoffwechsel. Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmak., 1963, 245, 321.
- 86 - HILTON, J. G., SCIAN, L. F., WESTERMANN, C. D. et KRUESI, O. R. - Effect of synthetic lysine vasopressin on adrenocortical secretion. Science, 1959, 129, 971.
- 87 - HILTON, J. G., SCIAN, L. F., WESTERMANN, C. D., KRUESI, O. R. - Direct stimulation of adrenocortical secretion by synthetic vasopressin in dogs. Proc. Soc. exper. Biol. Med., 1959, 100, 523-4.
- 88 - HOROWITZ, I., BECK, J. C. and RUBINSTEIN, D. - The effect of vasopressin on lipogenesis in vitro. J. biol. Chem., 1966, 241, 1031.



- 89 - HOUSSAY, B. A. et DI BENEDETTO, E. - Action hyperglycémiant de l'extrait rétropituitaire. C. R. Soc. Biol., 1933, 114, 793.
- 90 - Itoh, S., TSUKADA, M., OKUNO, A. and YOSHINARI, T. - Effects of vasopressin on the plasma concentration on free fatty acids and in vitro oxygen consumption of tissues of the rat. Jap. J. Physiol., 1966, 16, 23.
- 91 - KANETO, A., KOSAKA, K. and NAKAO, K. - Effects of the neurohypophysial hormones on insulin secretion. Endocrinology, 1967, 81, 783-790.
- 92 - KRAHL, M. E. - Specificity of insulin or oxytocin stimulation of protein synthesis in adipose tissue. Amer. J. Physiol., 1964, 207, 1169.
- 93 - KWAAN, H. C. et BARTELSTONE, H. J. - Corticotrophin release following injections of minute doses of arginine vasopressin into the third ventricle of the dog. Endocrinology, 1959, 65, 982-985.
- 94 - LA BARRE, J. - A propos des variations glycémiques consécutives à l'administration d'extrait hypophysaire postérieur. Arch. int. Pharmacodyn., 1930, 38, 409.
- 95 - LENHINGER, A. et NEUBERT, D. - Effect of oxytocin and other disulfides hormones on reuptake and water by mitochondria. Proc. Nat. Acad. Sc., 1961, 47, 1929-1936.
- 96 - LONG, C. N. H., HILL, E. and BISCHOFF, F. - The posterior pituitary hormone in metabolism. III. The effect of pitressin and pituitrin upon the lipid distribution. Amer. J. Physiol., 1932, 102, 402.



- 97 - MIAHLE-VOLOSS, C. et KOCH, B. - Effets de l'hormone cortico-trope et de la vasopressine sur la sécrétion "in vitro" de la surrénale du rat. *Ann. Endocrinol.*, 1962, 23, 737-40.
- 98 - MIAHLE, C. - La régulation hypothalamique de la sécrétion de l'ACTH. *Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition*, 1966, 161-187.
- 99 - MIGLIOVINI, R. H. and LINDER, C. - Oxytocin and lipogenesis by adipose tissue in vitro. *Biochim. biophys. Acta*, 1966, 125, 392.
- 100 - MIRSKY, A., STEIN, M., PAULISCH, M. et C. - Secretion of antidiuretic substance into circulation of rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, 1954, 55, 28.
- 101 - MIRSKY, I. A. et PERISUTTI, G. - Insulinase-inhibitory activity of protein hydrolysates. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1957, 94, 589.
- 102 - MIRSKY, I. A. and PERISUTTI, G. - The insulin-like action of oxytocin on adipose tissue. *Biochim. biophys. Acta*, 1961, 50, 603.
- 103 - MIRSKY, I. A. - Effect of oxytocin on plasma free fatty acids on non-diabetic and diabetic dogs. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1962, 110, 42.
- 104 - MIRSKY, I. A. and PERISUTTI, G. - The action of oxytocin and related peptides on epididymal adipose tissue of the rat. *Endocrinologie*, 1962, 71, 158.
- 105 - MIRSKY, I. A. - Effect of oxytocin, vasopressin, and related peptides on plasma FFA of non-diabetic and diabetic dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1963, 204, 842.



- 106 - MIRSKY, I. A. - Relative effects of insuline, oxytocin and vasopressin on the free fatty acid concentration of the plasma of non-diabetic and diabetic dogs. *Endocrinology*, 1963, 73, 613.
- 107 - MIRSKY, I. A. - Effect of biologically active peptides on adipose tissue. *Handbook of Physiology*, 1965, 5, 407-415.
- 108 - MIRSKY, I. A. - Metabolic effects of the neurohypophyseal hormones and related polypeptides. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1968, 23, 613-624.
- 109 - MONTASTRUC, P. - Les actions extra-rénales de l'hormone antidiurétique. *Proceedings of the international union of Physiological Sciences. XXIIe International Congress*, 1962.
- 110 - MOREL, F., JARD, S. et BASTIDE, F. - Corrélations entre la structure des peptides neurohypophysaires et leur activité biologique sur la peau et le rein de grenouille. *Ann. Endocrinol.*, 1965, 26, 643-654.
- 111 - MURDAUGH, H. V., ROBINSON, R. R. and DOYLE, E. M. - The mechanism of insulin antidiuresis. *J. Lab. & Clin. Med.*, 1959, 53, 569-571.
- 112 - NAHAS, C. G. - Equilibre acide-base et régulation sympatho-surrénalienne. *Actualités pharmacologiques*, 1966, 63-89.
- 113 - OKUNO, A., YAMAMOTO, M. and ITOH, S. - Lowering of the body temperature induced by vasopressin. *Jap. J. Physiol.*, 1965, 15, 378.
- 114 - ORLOFF, J. and HANDLER, J. S. - The cellular mode of action antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 1964, 36, 686.



- 115 - PITTMAN, J. A., BOSHELL, B. R., WILLIAMS, B. H., HAMNER, D. and HILL, P. - Insulin-like activity of vasopressin and oxytocin. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1961, 6, 29.
- 116 - PORTER, G. A., EDELMAN, I. S. - The action of aldosterone and related corticosteroids on sodium transport across the toad bladder. J. Clin. Invest., 1964, 43, 611-620.
- 117 - PORTER, G. A., BOGOROCH, R., EDELMAN, I. S. - On the mechanism of action of aldosterone on sodium transport : the role of RNA synthesis. Proc. Nat. Acad. Sc., 1964, 52, 1326-1333.
- 118 - RAAB, W. - The role of the pituitary posterior hormone in fat metabolism. Endocrinology, 1930, 14, 385.
- 119 - RALL, T. W. and SUTHERLAND, E. W. - Enzymes concerned with interconversion of liver phosphorylases. Methodes in Enzymology, 1962, 5, 377.
- 120 - RENOLD, .A. E. and CAHILL, G. F. - Metabolism of isolated adipose tissue : A summary. Handbook of physiology, 1965, 5, 483.
- 121 - RENOLD, A. E., CROFFORD, O. B., STAUFFACHER, W. and JEANRENAUD, B. Hormonal control of adipose tissue metabolism, with special reference to effects of insulin. Diabetologia, 1965, 1, 4-12.
- 122 - RIESER, P. - The insulin-lyke action of pepsin and pepsinogen. Acta Endocrinologica, 1967, 54, 375-379.



- 123 - RIZACK, M. A. - Activation of epinephrine-sensitive lipolytic activity from adipose tissue by adenosine 3', 5-phosphate. J. Biol. Chem., 1964, 239, 392.
- 124 - RODBELL, M. - Metabolism of isolated fat cells. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. J. Biol. Chem., 1964, 239, 375.
- 125 - RUDMAN, BROWN, S. J. and MALKIN, M. F. - Adipokinetic actions of adrenocorticotrophin, thyroid-stimulating hormone, vasopressin, alpha et beta melanocyte-stimulating hormones fraction H, epinephrine and norepinephrine in the rabbit, guinea-pig, hamster, rat, pig and dog. Endocrinology, 1963, 72, 527.
- 126 - SCHAUMANN, O. - Heffter's handbuch der experimentellen Pharmakologie, 1937.
- 127 - SCHROEDER, H. - Über die blutzuckersteigernde und insulinantagonistische Wirkung des Tonephins bzw. Pitressins und Orasthins. Klin. Wschr., 1933, 12, 1766.
- 128 - SCHWARTZ, I. L., RASMUSSEN, H., SCHOESSLER, M. A., SILVER, L. and FONG, C. T. O. - Relation of chemical attachment to physiological action of vasopressin. Proc. nat. Acad. Sc., 1961, 46, 1288-1298.
- 129 - SHULL, K. H. and MAYER, J. - Experimental hyperglycaemic states not primarily due to a lack of insulin. Vitam. u. Horm., 1956, 14, 187.
- 130 - SILVER, S., MISLOWITZER, E. - Studien über die Adrenalinhyperglykämie durch die getrennten hypophysenhinterlappensubstanzen. Z. ges. exp. Med., 1931, 78, 741.



- 131 - STEHLE, R. L. - The physiological actions of the hormones of the posterior lobe of the pituitary gland. *Vitam. u. Horm.*, 1950, 8, 215.
- 132 - STENSTROM, T. - Das pituitrin und die adrenalinhyperglykämie. *Biochem. Z.*, 1913, 58, 472.
- 133 - STUTINSKY, F., SCHNEIDER, J. et DENOYELLE, P. - Dosage de l'ACTH sur le rat normal et influence de la présence des principes post-hypophysaires. *Ann. Endocrinol.*, 1952, 13, 641.
- 134 - STUTINSKY, F. - Mise en évidence in vivo d'une hypophyso-stimuline à effet corticotrope dans l'hypothalamus antérieur du boeuf. *C. R. Acad. Sc.*, 1956, 243, 520-2.
- 135 - STUTINSKY, R. - Etude biochimique et biologique des hormones neurohypophysaires. Colloque d'Endocrinologie : diabète sucré, diabète insipide, régulation électrolytique. 1957, 193-241.
- 136 - STUTINSKY, F. - Rôle de la neurhypophyse dans la libération de la prolactine de la rate. *J. Physiol.*, 1958, 50, 527-9.
- 137 - THADDEA, S. und WALY, A. - Zur frage der wirkungsweise und des angriffspunktes der isolierten hypophysenhinterlappen-hormone auf den kohlohydratstoffwechsel. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.*, 1933, 172, 535.
- 138 - THADDEA, S. - "Über beziehungen der isolierten hypophysenhinterlappenhormone zum kohlehydratstoffwechsel beim menschen. *Z. klin. Med.*, 1933, 125, 175.



- 139 - TSUKADA, M., OKUNO, A. and ITOH, S. - Influence of vasopressin on the metabolic rate in rats. Jap. J. Physiol. 1965, 15, 388.
- 140 - VAN DYKE, H. B. - The physiology and pharmacology of the pituitary body. Chicago : Université of Chicago Press 1936 and 1939.
- 141 - VAN DYKE, H. B., CHOW, B. F., GREEP, R. A. and ROTHEN, A. - The isolation of a protein from the parsneuralis of the ox pituitary with constant oxytocic, pressor and diuresis inhibiting activities. J. Pharmac. exp. Ther., 1942, 74, 190-209.
- 142 - VAN DYKE, H. B., ADAMSONS, K. and ENGEL, S. L. - Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. Recent Prog. Horm. Res., 1955, 11, 1-41.
- 143 - VAVRA, J., MACHOVA, H. V., CORT, J. H., ZAORAL, M. et SORM, F. Effects of synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabete insipidus. Lancet, 1968, 1, 948.
- 144 - WEBER, G., SINGHAL, R. L., STAMM, N. B. and SRIVASTAVA, S. K. Hormonal induction and suppression of liver enzyme biosynthesis. Fed. Proc., 1965, 24, 745.
- 145 - ZAORAL, M., KOL, C. J. et SORM, F. - Amino acids and peptides LX. Synthesis of D-DAB-Vasopressin. Coll. Czechoslov. Chem. Commun, 1966, 31, 310.
- 146 - ZAORAL, M., KOL, C. J. et SORM, F. - Amino acids and peptides LXXI. Synthesis of 1-Deamino 8-d- -amino butyrine vasopressin, 1 deamino-8-d-Lysine-vasopressin, and 1 deamino-8-d-arginine vasopressin. Coll. Czechoslov. Chem. Commun, 1967, 32, 1250.





